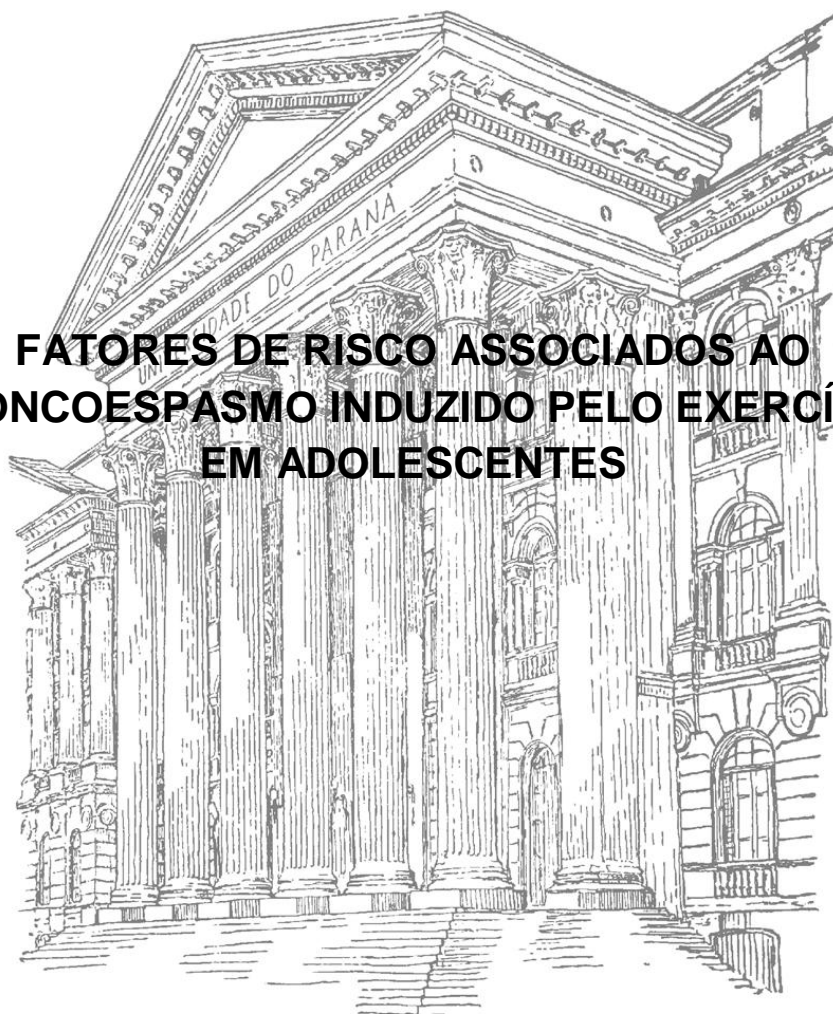


CÁSSIO LEANDRO MÜHE CONSENTINO

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO
BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO
EM ADOLESCENTES**



CURITIBA

2015

CÁSSIO LEANDRO MÜHE CONSENTINO

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO
BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO
EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Educação Física do Programa de Pós-Graduação em Educação Física, do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof^a Dr^a NEIVA LEITE

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SISTEMA DE BIBLIOTECAS – BIBLIOTECA DE EDUCAÇÃO FÍSICA

Consentino, Cássio Leandro Mühe.

**Fatores de risco associados ao broncoespasmo
induzido pelo exercício em adolescentes. / Cássio Leandro
Mühe Consentino - Curitiba, 2015.
108f ; il. ; color. ; 29cm.**

Inclui bibliografia

Orientador: Neiva Leite.

**Dissertação (Mestrado em Educação Física)-Setor de
Ciências Biológicas. Universidade Federal do Paraná.**

**1. Asma. 2. Obesidade em adolescentes. 3. Sedentarismo.
4. Polimorfismo. 5. Receptor adrenérgico beta 2. I. Título**

616.23

C755

ADALIR DE FATIMA PEREIRA
BIBLIOTECÁRIA



Ministério da Educação
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Setor de Ciências Biológicas
Programa de Pós-Graduação em Educação Física



TERMO DE APROVAÇÃO

CÁSSIO LEANDRO MÜHE CONSENTINO

“Fatores de risco associados ao broncoespasmo induzido pelo exercício em adolescentes”

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Educação Física, Área de Concentração de Exercício e Esporte, Linha de Pesquisa de Atividade Física e Saúde, do Programa de Pós-Graduação em Educação Física do Setor de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Paraná, pela seguinte Banca Examinadora:

Professora Dra. Neiva Leite
Presidente/Orientadora

Professor Dr. Paulo Cesar Barauce Bento
Membro Interno

Professora Dra. Lupe Furtado Alle
Membro Externo

Curitiba, 23 de Março de 2015.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha família, minha mãe Rosane Mühe Consentino, meu pai André Vicente de Amorim Consentino e meu irmão Vinícius Mühe Consentino que sempre estiveram do meu lado tanto nos momentos bons quanto nos ruins. O apoio de vocês foi fundamental!

A minha orientadora, professora Neiva Leite que aceitou participar, de forma atenciosa e compreensiva no desenvolvimento desse trabalho.

Aos meus amigos e amigas que fazem ou fizeram parte do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida: Leilane, Ana, Fernanda, Larissa, Wendell, Fred, Cris, Sabrina, Thais, Gerusa, Renata, Íncare, Lilian, Artur e a Tessy.

Aos amigos e amigas do Folclore Ucraniano Barvinok, em especial ao Luiz, JJ, Guilherme, Lucas, Bernardo, Uliana e a Louise.

Aos amigos Alisson, Marcos e Henrique pelos momentos de distração e pela compreensão nos momentos difíceis dessa jornada.

A professora Lupe e aos colegas do Laboratório de Polimorfismos e Ligação do Departamento de genética da UFPR pela disponibilidade e ajuda com as análises.

Aos professores Paulo Bento e Joice Stefanello, que são exemplos a serem seguidos.

Aos bolsistas e voluntários dos projetos de extensão pela colaboração nos treinos e nas coletas.

"O mundo é como um espelho que devolve a cada pessoa o reflexo de seus próprios pensamentos. A maneira como você encara a vida é que faz toda diferença."

Luís Fernando Veríssimo

RESUMO

O exercício físico regular faz parte do tratamento de doenças como a obesidade e a asma, entretanto estas patologias estão relacionadas com o broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE), o que dificulta a prática de atividades físicas e a condução terapêutica. Além disso, os polimorfismos dos receptores adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*) vêm sendo associados com a presença da obesidade e da asma. Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar a influência do histórico de asma, presença de obesidade e polimorfismos nos receptores *ADRB2* como fatores de risco no desencadeamento do broncoespasmo induzido pelo exercício em adolescentes. Neste estudo, participaram 160 adolescentes, de ambos os sexos, divididos em dois grupos: BIE positivo (n= 45) e BIE negativo (n=115). O excesso de peso foi classificado pelo IMC score-Z conforme os pontos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o histórico de asma pelo questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), a obesidade visceral pelo aumento da circunferência abdominal (CA) e a aptidão física pelo consumo máximo de oxigênio. O BIE foi avaliado por teste de broncoprovocação com exercício, realizado em esteira ergométrica, utilizando protocolo na qual consistiu em caminhar/correr durante no mínimo 8 minutos, em intensidade superior a 85% da frequência cardíaca máxima, sendo considerado como positivo a queda igual ou superior a 10% do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) após o exercício em relação ao valor basal. A intensidade foi avaliada pela área acima da curva (AAC_{0-15}), considerando a queda máxima do VEF_1 e o tempo de recuperação. A genotipagem dos genes do *ADRB2* foi realizada pelo método *Taqman* com o aparelho *Step One Plus*. Foram utilizados, para a análise estatística, os testes de Kolmogorov-Smirnov, teste t independente, U de Mann-Whitney, qui-quadrado, teste exato de Fisher e o coeficiente de correlação de Spearman, com nível de significância estipulado em $p \leq 0,05$. No grupo BIE+, encontrou-se maior frequência de história de asma ($\chi^2=20,96$; $p \leq 0,0001$) e menor frequência de aptidão física inadequada ($\chi^2=4,44$; $p=0,03$) em comparação ao BIE-, não foram encontradas diferenças na frequência de excesso de peso ($\chi^2=1,95$; $p=0,16$), CA aumentada ($\chi^2=0,62$; $p=0,43$) e no alelo do polimorfismo *Gln27Glu* ($\chi^2=0,001$; $p=0,97$), enquanto que o alelo *Gly16* tende a ser mais frequente no BIE+ ($\chi^2=2,87$; $p=0,08$). O BIE foi correlacionado positivamente com a presença de asma ($p=0,47$). Ao realizar as análises pela presença dos polimorfismos *ADRB2*, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em todas as variáveis estudadas. Sugere-se que o fator mais importante de risco para a ocorrência do BIE é a presença de história de asma.

Palavras-chave: Asma, Excesso de peso, Sedentarismo, Polimorfismo, Receptor adrenérgico beta 2.

ABSTRACT

Regular exercise is part of the treatment of diseases such as obesity and asthma, but these conditions are related to exercise-induced bronchospasm (EIB), which makes the practice of physical activities and therapeutic management. In addition, the polymorphisms of two adrenergic beta-receptor (*ADRB2*) have been associated with the presence of obesity and asthma. Therefore, the aim of this study was to analyze the influence of a history of asthma, presence of obesity and polymorphisms in *ADRB2* receptors as risk factors in the onset of exercise-induced bronchospasm in adolescents. In this study involved 160 adolescents of both sexes, divided into two groups: positive EIB (n= 45) and negative EIB (n=115). Overweight was classified by BMI Z-score as the points proposed by the World Health Organization (WHO), history of asthma by questionnaire International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), visceral obesity by increased waist circumference (CA) and physical fitness by maximum oxygen uptake. The EIB was evaluated by bronchial provocation test with exercise, performed on a treadmill, using protocol in which was to walk / run for at least 8 minutes in intensity above 85% of maximum heart rate, considered as positive the fall less more than 10% of the forced expiratory volume in one second (FEV1) after exercise compared to baseline. The intensity was evaluated by the area above the curve (AAC_{0-15}), considering the maximum fall in FEV1 and recovery time. Genotyping of *ADRB2* genes was performed by Taqman method with the Step One Plus device. Were used for statistical analysis, Kolmogorov-Smirnov tests, independent t test, Mann-Whitney, chi-square, Fisher's exact test and Spearman's correlation coefficient, with significance level set in $p \leq 0.05$. In the EIB group+ showed a higher incidence of asthma history ($\chi^2=20.96$; $p \leq 0.0001$) and lower frequency of inadequate physical fitness ($\chi^2=4.44$, $p=0.03$) compared to the EIB- group, differences were not found in overweight frequency ($\chi^2=1.95$; $p=0.16$), CA elevated ($\chi^2=0.62$; $p=0.43$) and allele polymorphism *Gln27Glu* ($\chi^2=0.001$; $p=0.97$), while the allele *Gly16* tends to be more frequent in the EIB+ ($\chi^2=2.87$; $p=0.08$). The EIB was positively correlated with the presence of asthma ($\rho=0.47$). To perform the analyzes by the presence of *ADRB2* polymorphisms, were not statistically significant differences in all variables. It is suggested that the most important risk factor for the occurrence of EIB is the presence of a history of asthma.

Keywords: Asthma, Overweight, Sedentary lifestyle, Polymorphism, Beta adrenergic receptor 2.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	45
TABELA 2 -	VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS SOBRE O BIE	45
TABELA 3 -	VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-.....	46
TABELA 4 -	VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS SOBRE O BIE.....	46
TABELA 5 -	VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-.....	47
TABELA 6 -	VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DA VARIÁVEL VEF1 E ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	47
TABELA 7 -	FREQUENCIA DO ALELO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i> ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	49
TABELA 8 -	FREQUENCIA DOS GENÓTIPOS DO SÍTIO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i> ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	50
TABELA 9 -	FREQUENCIA DO ALELO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i> ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	50
TABELA 10 -	FREQUENCIA DOS GENÓTIPOS DO SÍTIO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i> ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	50
TABELA 11 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>ARG16GLY</i>	53

TABELA 12 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>GLN27GLU</i>	53
TABELA 13 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>ARG16GLY</i>	54
TABELA 14 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>GLN26GLU</i>	54
TABELA 15 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM POLIMORFISMO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	55
TABELA 16 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM POLIMORFISMO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	55
TABELA 17 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	56
TABELA 18 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	56
TABELA 19 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE	58
TABELA 20 -	VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E HISTÓRIA DE ASMA SOBRE O BIE	59
TABELA 21 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE	60
TABELA 22 -	VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS E HISTÓRIA DE ASMA SOBRE O BIE	61

TABELA 23 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE.....	62
TABELA 24 -	VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE.....	64

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

FIGURA 1 -	FLUXOGRAMA DA AMOSTRA	35
FIGURA 2 -	COMPORTAMENTO DA CURVA ESPIROMÉTRICA PÓS-EXERCÍCIO EM INDIVÍDUO COM BIE	40
FIGURA 3 -	COMPORTAMENTO DO PERCENTUAL DE QUEDA DO VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO	48
FIGURA 4 -	FREQUENCIA DE HISTÓRIA DE ASMA, EXCESSO DE PESO, CA ELEVADA E APTIDÃO FÍSICA INADEQUADA ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-	49
FIGURA 5 -	FREQUENCIA DE BIE NOS INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFIS- MO <i>ARG16GLY</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	51
FIGURA 6 -	FREQUENCIA DE BIE NOS INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFIS- MO <i>GLN27GLU</i> DO GENE <i>ADRB2</i>	52
FIGURA 7 -	FREQUENCIA DE BIE ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE	65
FIGURA 8 -	COMPORTAMENTO DO PERCENTUAL DE QUEDA DO VEF1 ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE	66
QUADRO 1 -	PONTOS DE CORTE DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL POR IDADE PARA ADOLESCENTES	38
QUADRO 2 -	CLASSIFICAÇÃO ENTRE OS INDIVÍDUOS USUAIS E OS PORTADO- RES DE POLIMORFISMO DO GENE <i>ADRB2</i>	42

LISTA DE ABREVIATURAS

AAC	- área acima da curva
AAC₀₋₁₅	- área acima da curva entre o tempo 0 e 15 minutos
ADRB2	- receptores beta 2 adrenérgicos
AIE	- asma induzida pelo exercício
Arg	- arginina
BIE	- broncoespasmo induzido pelo exercício
BIE+	- grupo com broncoespasmo induzido pelo exercício
BIE-	- grupo sem broncoespasmo induzido pelo exercício
CA	- circunferência abdominal
CDC	- <i>Center for Diseases Control</i>
CEF1	- coeficiente expiratório forçado
CT	- colesterol total
cm	- centímetros
CVF	- capacidade vital forçada
DP	- desvio-padrão
FC	- frequência cardíaca
FC máx	- frequência cardíaca máxima
Gln	- glutamina
Glu	- ácido glutâmico
Gly	- glicina
HDL-C	- lipoproteína de alta densidade
IL-6	- interleucina-6
IMC	- índice de massa corporal
ISAAC	- <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
kg	- quilograma
kg/m²	- quilograma dividido por metro ao quadrado
km/h	- quilômetros por hora
L	- litros
LDL-C	- lipoproteína de baixa densidade
m	- metros

m²	- metros ao quadrado
μU/L	- microunidades por litro
ml/kg.min	- mililitros divididos por quilos e minutos
TG	- triacilglicerol
QMVEF1 segundo	- queda máxima do volume expiratório forçado no primeiro
RER	- razão de troca respiratória
VEF1	- volume expiratório forçado no primeiro segundo
VO2máx	- consumo máximo de oxigênio
α	- alfa
β	- beta
%	- percentual
% predito	- percentual predito
%.min	- percentual multiplicado por minuto

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	18
1.1.1 Objetivo Geral	18
1.1.2 Objetivos Específicos	18
1.2 HIPÓTESES	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO	20
2.1.1 Definição, Diagnóstico e Frequência	20
2.1.2 Teorias do BIE	22
2.2 FATORES DE RISCO PARA O BIE	23
2.2.1 Excesso de Peso	23
2.2.1.1 Diagnóstico e Frequência	23
2.2.1.2 Mecânica ventilatória na Obesidade	25
2.2.2 Asma	26
2.3 POLIMORFISMO NO RECEPTOR <i>ADRB2</i>	28
2.4 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA	32
3 MATERIAIS E MÉTODOS	35
3.1 DESENHO DA PESQUISA	35
3.2 PARTICIPANTES	35
3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS	37
3.3.1 Local	37
3.3.2 Avaliações Antropométricas	37
3.3.3 Avaliação do Broncoespasmo Induzido pelo Exercício	38
3.3.3.1 Orientações para a Realização do Teste	38
3.3.3.2 Função Pulmonar Basal	38
3.3.3.3 Prova de Exercício Físico	39
3.3.3.4 Função Pulmonar Pós-Exercício	39
3.3.4 Diagnóstico da Asma	40
3.3.5 Avaliações Bioquímicas	41
3.3.6 Avaliações Genéticas	41

3.3.6 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória.....	42
3.4 TRATAMENTO ESTATÍSTICO	43
4 RESULTADOS	44
4.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, PERFIL LIPÍDICO E ESPIROMETRIA DE REPOUSO EM ADOLESCENTES COM E SEM BIE	44
4.2 FREQUÊNCIAS DE HISTÓRIA DE ASMA, EXCESSO DE PESO OU POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES <i>ADRB2</i> EM ADOLESCENTES COM E SEM BIE.....	48
4.3 CARACTERÍSTICAS DO BIE EM INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES <i>ADRB2</i>	51
4.4 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, PERFIL LIPÍDICO E ESPIROMETRIA EM ADOLESCENTES SEPARADOS PELA PRESENÇA DE ASMA E EXCESSO DE PESO	57
5 DISCUSSÃO	67
6 CONCLUSÕES	75
REFERÊNCIAS	76
APÊNDICES	91
ANEXOS	97

1 INTRODUÇÃO

O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é o estreitamento transitório das vias aéreas, que ocorre após atividades físicas intensas (ANDERSON, 2012), principalmente em indivíduos com história de asma e excesso de peso (LOPES *et al.*, 2009). Além disso, algumas pesquisas têm associado os polimorfismos dos receptores adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*) à presença de asma (PAIVA *et al.*, 2014) e a obesidade (ANGELI *et al.*, 2011), que são fatores de risco para o desenvolvimento de BIE, o que pode ser limitante para a adesão às práticas regulares de exercício físico.

O excesso de peso pode ser considerado uma epidemia mundial, que ocorre também entre crianças e adolescentes, estando associado a diversas patologias (LLOYD, LANGLEY-EVANS & McMULLEN, 2012), inclusive a asma (SHORE, 2008) e ao BIE (ÜLGER *et al.*, 2006). O acúmulo do tecido adiposo aumenta a secreção de marcadores pró-inflamatórios e de leptina, o que pode influenciar o processo de inflamação das vias aéreas (POULAIN *et al.*, 2006). A obesidade abdominal pode provocar alterações na mecânica pulmonar, que induzirá a alterações nos parâmetros basais da função pulmonar. (TENÓRIO *et al.*, 2011). Outros fatores tem sido estudados para melhor compreender a obesidade, pesquisas têm estudado as influências genéticas na etiologia do excesso de peso (MEMEDI *et al.*, 2013; DRUMMOND & GIBNEY, 2013), sendo que os polimorfismos do gene *ADRB2* têm sido apontados como possíveis influenciadores (ANGELI *et al.*, 2011). Os polimorfismos do gene *ADRB2* estão associados à obesidade pela alteração no metabolismo basal (MACHO-AZCARATE *et al.*, 2003) e no perfil lipídico (DAHLMAN & ARNER, 2007), assim como na asma (PAIVA *et al.*, 2014) e na resposta diminuída à medicação broncodilatadora (SAYERS, 2013).

A asma é doença inflamatória reversível das vias aéreas a qual pode levar a hiperresponsividade brônquica a diversos estímulos, dentre eles o exercício físico (PAPAIWANNOU *et al.*, 2014). O controle inadequado ou a falta de diagnóstico dessa doença acaba colaborando para a ocorrência do

BIE (OSTROM *et al.*, 2013). Como tratamento preventivo para o BIE é aconselhado o uso de corticoides inalados e $\beta 2$ agonistas, antes da execução de atividades físicas intensas (WEISS, 2011). Entretanto, estudos vêm demonstrando que polimorfismos do gene *ADRB2* podem reduzir a resposta no tratamento broncodilatador em indivíduos asmáticos (FUSO *et al.*, 2013; SALAH, MORSY & ATTA, 2012), embora não tenha sido avaliada a associação desses polimorfismos com o desencadeamento de BIE.

A associação da história da asma e a presença de obesidade intensificam as alterações espirométricas com o exercício físico e mantém o BIE por maior tempo, aumentando o tempo para a recuperação dos valores pré-exercício (LOPES *et al.*, 2009). Portanto, a presença de ambas as doenças dificulta a prática, de forma regular, de exercícios físicos (OLIVEIRA & LEITE, 2007) e por consequência impede parte da terapêutica da asma (WELSH, KEMP & ROBERTS, 2005) e da obesidade (HILL, WYATT & PETERS, 2012). Além disso, a asma e a obesidade também estão relacionadas com a presença dos polimorfismos do gene *ADRB2* (BEUTHER, WEISS & SUTHERLAND, 2006) e poucos são os estudos que analisaram a influência desses polimorfismos nos resultados de programas de intervenção para adultos com exercícios (PHARES *et al.*, 2004) ou restrição alimentar (RUIZ *et al.*, 2011) e para adolescentes obesos (MILANO, 2013). Em relação à resposta a atividade física, estudo mostrou que a associação entre orientação nutricional e o exercício aeróbio em indivíduos portadores do polimorfismo reduziu a pressão arterial sistólica, bem como a diminuição no triacilglicerol (MILANO, 2013). Porém, até o momento, não foram encontrados estudos que analisem o comportamento de testes espirométricos, que avaliem BIE em portadores de polimorfismos em *ADRB2*.

A prevenção do BIE pode ser alcançada pelo uso de medicamentos broncodilatadores no pré-exercício (PARSONS *et al.*, 2013), porém os polimorfismos do gene *ADRB2* influenciam de forma negativa a resposta ao uso de medicação broncodilatadora (SAYERS, 2013). Sendo assim, torna-se importante determinar a influência de polimorfismos do gene *ADRB2* e sua relação com o grau de desencadeamento de BIE, possibilitando melhor

entendimento aos profissionais da área, evitando desistência e melhorando a adesão em programas de atividades físicas.

Até o momento, não se encontrou nenhum estudo que associou a frequência dos polimorfismos do gene *ADRB2* e o BIE e esses achados poderão colaborar no preenchimento da lacuna no conhecimento na relação entre essas variáveis. Visto ser o exercício físico o procedimento terapêutico indicado para a redução de peso em indivíduos obesos. Portanto, identificar fatores de risco associados à prática de exercício físico que podem desencadear BIE pode aprimorar a abordagem terapêutica dos indivíduos obesos pelos profissionais da área da saúde.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Investigar a influência do histórico de asma, presença de excesso de peso, polimorfismos nos receptores adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*) e a aptidão cardiorrespiratória inadequada como fatores de risco no desencadeamento do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em adolescentes.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Comparar as características antropométricas, perfil lipídico e espirometria de repouso em adolescentes com e sem BIE;
- Estimar as frequências de história de asma, excesso de peso, circunferência abdominal elevada, aptidão cardiorrespiratória inadequada em adolescentes com e sem BIE;
- Calcular a frequência de polimorfismos nos receptores *ADRB2* em adolescentes com e sem BIE;

- Analisar a influência das variáveis asma, excesso de peso, circunferência abdominal elevada, aptidão cardiorrespiratória inadequada e polimorfismos nos receptores *ADRB2* no BIE;
- Comparar as características antropométricas, perfil lipídico e espirometria de repouso em adolescentes com e sem polimorfismos nos receptores *ADRB2*;
- Calcular a frequência de BIE em indivíduos usuais e em portadores de polimorfismos nos receptores *ADRB2*;
- Comparar a intensidade e tempo de recuperação do BIE em indivíduos usuais e em portadores de polimorfismos nos receptores *ADRB2*;
- Comparar a intensidade e o tempo de recuperação do BIE em indivíduos com e sem excesso de peso;
- Comparar a intensidade e o tempo de recuperação do BIE em indivíduos com e sem história de asma;

1.2 HIPÓTESES

H₁: Os indivíduos com histórico de asma apresentarão maior frequência e intensidade de BIE;

H₂: Os indivíduos caracterizados como excesso de peso terão maior frequência e intensidade de BIE;

H₃: Os indivíduos caracterizados como circunferência abdominal elevada terão maior frequência e intensidade de BIE;

H₄: Os indivíduos caracterizados como aptidão cardiorrespiratória inadequada terão maior frequência e intensidade de BIE;

H₅: Os portadores de polimorfismos nos receptores *ADRB2* manifestarão maior frequência, intensidade e tempo de recuperação do BIE;

H₆: Os indivíduos que apresentarem excesso de peso e asma apresentarão maior intensidade, gravidade e tempo de recuperação do BIE.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é distúrbio respiratório que pode ocorrer após exercícios físicos intensos (ANDERSON, 2012), o que pode limitar a prática de exercícios físicos regulares em indivíduos que apresentam asma (WORRELL *et al.*, 2014), excesso de peso (ÜLGER *et al.*, 2006) e a associação das duas doenças (LOPES *et al.*, 2009). Esses fatores são frequentes na população em geral e possuem relação com os polimorfismos do gene *ADRB2*, sendo que estes ainda influenciam de forma negativa a resposta ao tratamento broncodilatador (FUSO *et al.*, 2013). Sendo assim, esta revisão abordará o BIE, relacionando-o com os fatores associados como o histórico de asma e o excesso de peso, bem como com a presença de polimorfismos do gene *ADRB2* e a aptidão física.

2.1 – BRONCOESPASMO INDUZIDO PELO EXERCÍCIO

2.1.1 Definição, Diagnóstico e Frequência

O broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) é o termo utilizado para definir o estreitamento transitório das vias aéreas, que pode ocorrer logo após exercícios físicos intensos em alguns indivíduos (ANDERSON, 2012). Outra nomenclatura utilizada que retrata a resposta pulmonar ao exercício é a asma induzida pelo exercício (AIE), embora essa expressão não seja mais tão utilizada na literatura, por este termo estar mais restrito a indivíduos que são asmáticos (DRYDEN *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2014).

Sabe-se que o BIE ocorre com maior frequência em asmáticos (até 90% dos casos), possuindo como sintomas característicos tosse, aperto no peito, sibilância e dispneia (WEILER, ANDERSON & RANDOLPH, 2010). Em indivíduos com rinite alérgica a incidência pode variar entre 20% (RAKKHONG *et al.*, 2011) e 40% (MILGROM & TAUSSIG, 1999). Porém, há casos em que indivíduos sem histórico de asma ou outras doenças atópicas, como eczema ou rinite alérgica, apresentarem BIE, o que ocorre em 4% até

20% na população em geral (RUNDELL & JENKINSON, 2002) e em adolescentes a frequência encontra-se próxima a esses valores (19,4%) (JOHANSSON *et al.*, 2014). Em indivíduos obesos a frequência parece ser mais elevada, alcançando proporções de 30% (ÜLGER *et al.*, 2006).

Diversos fatores são determinantes para estabelecer a sua prevalência, com destaque nas condições do clima e da umidade relativa do ar, pois em ambientes úmidos, a perda hídrica pela hiperventilação durante o exercício é significativamente menor ao comparar com o clima seco (STENSRUD, BERNTSEN & CARLSEN, 2006). Além disso, o desencadeamento do BIE depende do tipo e da intensidade do exercício realizado e dos métodos diagnósticos das avaliações de função pulmonar (ANDERSON & KIPPELEN, 2013). Também depende da estação do ano, sendo mais comum no inverno (CAILLAUD *et al.*, 2014) por estar associada a temperaturas mais baixas (MOHAMMADIZADEH *et al.*, 2013). Existem outras patologias que podem influenciar o BIE, como anormalidades nas cordas vocais, ansiedade e síndrome de hiperventilação, anormalidades cardíacas, anormalidades pulmonares e a obesidade (WEISS & RUNDELL, 2009).

O diagnóstico ocorre quando a queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) após exercício físico é maior ou igual a 10% do valor basal. Em geral, o BIE ocorre após atividades físicas intensas com duração de 4 a 6 minutos, com intensidades que atinjam a frequência cardíaca entre 80 e 90% da máxima (ANDERSON, 2012). A literatura mostra que essas metas são alcançadas mais rapidamente após executar atividades físicas como as corridas em comparação com o ciclismo (PARSONS *et al.*, 2013).

A gravidade do BIE pode ser classificada dependendo do percentual de queda do VEF₁ em relação ao basal, sendo denominada como leve, níveis entre 10% e 24%, moderada entre 25% e 49% e grave acima de 50% (PARSONS *et al.*, 2013). Outra forma de se acompanhar o padrão é por meio da área acima da curva espirométrica (AAC), a qual combina o tempo de recuperação e a queda máxima e é calculada pelo método trapezoidal, que

consiste na soma das áreas de todos os trapézios formados no gráfico, utilizando das medidas do VEF1 realizadas após o exercício (PRICE, 2001).

Para o tratamento preventivo do broncoespasmo é recomendado o uso de broncodilatadores no pré-exercício, porém o uso em longo prazo e de forma regular pode induzir tolerância à medicação, o que leva a necessidade de novos estudos considerando a sua influencia no BIE, inclusive com a presença de polimorfismos genéticos (BONINI, 2014).

2.1.2 Teorias do BIE

As causas do BIE vêm sendo estudadas e as pesquisas mostram que estímulos fisiológicos que estão relacionados são a desidratação e refrigeração das vias respiratórias, ocasionadas pela hiperventilação, que ocorre durante a atividade física intensa (ANDERSON & DAVISKAS, 2000). Uma explicação desse fenômeno é pela hipótese térmica, em que a constrição é resultado do resfriamento das vias aéreas durante o exercício, seguido de hiperemia reativa ao aquecer essas vias, logo após o término do exercício (ANDERSON, 2011), sugerindo-se então que mecanismos vagais podem ter influencia no BIE (ZEITOUN *et al.*, 2004).

Outra hipótese é a osmótica, que sugere que há aumento da osmolaridade na superfície das vias aéreas, que leva a degranulação dos mastócitos, provocando a liberação de mediadores como prostaglandinas, histamina e leucotrienos, que atuam diretamente na musculatura brônquica causando a contração (ANDERSON, 2011; RANDOLPH, 2013). Os nervos sensoriais, nas vias respiratórias, podem ser o ponto final que leva a broncoconstrição no BIE, porém são estimuladas por mudanças na osmolaridade (HALLSTRAND *et al.*, 2013). A osmolaridade é modificada pela perda hídrica das vias aéreas superiores, como resultado da hiperventilação pulmonar, ocorrendo o aumento de concentração de sódio e ruptura da membrana dos mastócitos estimulando a contração muscular (ANDERSON, 2011).

As catecolaminas liberadas durante o exercício podem estimular os receptores beta 2 adrenérgicos nas vias aéreas, o que causa broncodilatação durante o exercício em indivíduos saudáveis. Porém, em sujeitos com BIE, é sugerido que alterações na função simpático-adrenal podem ocasionar menor dilatação ou menor inibição da liberação dos mediadores dos mastócitos (GOTSHALL, 2002).

A expressão gênica pode ter relevância no fenótipo do BIE (WEILER, ANDERSON & RANDOLPH, 2010), sendo assim alguns estudos vêm investigando essas relações. Há indicação de maior expressão gênica da mucina 5AC (MUC5AC), que pode contribuir com a obstrução das vias aéreas, após teste físico em asmáticos com BIE positivo (HALLSTRAND, 2007), bem como na expressão da transglutaminase 2, que é responsável pelo aumento da atividade enzimática da fosfolipase, que catalisa a formação de ecosanóides (HALLSTRAND *et al.*, 2010). Outro estudo analisou e encontrou associação positiva entre o polimorfismo do IL-13+2044G/A com a atopia e a gravidade do BIE em crianças coreanas (KANG, 2008).

Até o momento, não foram realizados estudos com a análise de polimorfismos em receptores adrenérgicos e BIE. Em geral, os fatores de risco associados ao BIE são o histórico de asma e o excesso de peso, fatores que serão abordados no próximo tópico.

2.2 FATORES DE RISCO PARA O BIE

2.2.1 Excesso de peso

2.2.1.1 - Diagnóstico e Frequência

A obesidade é doença crônica caracterizada pelo excesso de gordura subcutânea, em que ocorre hipertrofia e hiperplasia das células do tecido adiposo, que afeta quase todos os órgãos e tecidos do corpo (OKAY *et al.*, 2009). O excesso de peso pode ser considerado epidemia mundial, que cresceu rapidamente entre crianças e adolescentes, estando associada a

diversas comorbidades como dislipidemias, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica (LLOYD, LANGLEY-EVANS & McMULLEN, 2012), doenças pulmonares como a asma (SHORE, 2008; KAJBAF, ASAR & ALIPOOR, 2011). Além disso, o excesso de peso é influenciado por diversos elementos como fatores sociais e ambientais (SVENSON *et al.*, 2011) como a inatividade física, alimentação (WIETING, 2008), o tempo na frente da televisão (BRAITHWAITE *et al.*, 2013) e também por fatores genéticos (SNYDER *et al.*, 2004) entre eles está a presença de obesidade nos pais (WHITAKER *et al.*, 2010; MASCARENHAS *et al.*, 2013).

O Índice de Massa Corporal (IMC), que é resultado da divisão do peso corporal (kg) pela estatura ao quadrado (m^2), pode ser considerado como avaliação indireta. O ponto de corte do *Center for Diseases Control* (CDC), que define o sobrepeso em crianças e adolescentes é o percentil 85º e para obesidade, o percentil 95º (KUCZMARSKI *et al.*, 2000). Outro modelo utilizado é por meio do IMC score Z, o qual entre os pontos de corte são de 1 a 2 desvios padrões (dp) são classificadas como sobrepeso e acima de 2 dp como obesidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A frequência de excesso de peso tem aumentado em países desenvolvidos, como, por exemplo, os Estados Unidos que apresentam aproximadamente dois terços da população com excesso de peso corporal. Seguindo essa tendência, em países em desenvolvimento como a Índia, vêm sendo observado aumento constante dessa patologia (BHOWMIK & TIWARI, 2008).

No Brasil, entre os anos 1974 e 1997, verificou-se um aumento na prevalência do sobrepeso e obesidade, de 4,1% para 13,9% (WANG *et al.*, 2002). Atualmente, na região sul do país encontram-se valores mais elevados, em que 26,9% dos meninos e 22% das meninas apresentam essas características (IBGE, 2010).

No estado do Paraná, mais especificamente na cidade de Londrina, foi encontrada a prevalência de sobrepeso de 19% e de obesidade de 14% em escolares de sete a dez anos (RONQUE *et al.*, 2005), semelhante a de estudo em Maringá que foi de 17% e 7%, respectivamente (ROSANELI *et al.*,

2012). Em Curitiba, estudo avaliou escolares de 10 a 16 anos, da rede pública de ensino e encontrou valores de prevalência de excesso de peso, com 27,9% para meninos e 25,7% para as meninas (LEITE *et al.*, 2009). Estes dados preocupam, pois há maior chance de crianças obesas tornarem-se adultos obesos (WHITAKER *et al.*, 1997).

2.2.1.2 Mecânica ventilatória na obesidade

O acúmulo de tecido adiposo, principalmente na região central, pode provocar comprometimento na mecânica pulmonar, bem como nos parâmetros da função respiratória basal de VEF₁ e na capacidade vital forçada (CVF) (TENÓRIO *et al.*, 2012). Essas alterações na função pulmonar são ocasionadas, provavelmente, pela maior dificuldade de movimentação do diafragma levando à diminuição na expansão pulmonar (ZAMMIT *et al.*, 2010). O aumento do IMC mostrou clara associação com diminuição nos parâmetros espirométricos em obesos sem histórico de asma (BANERJEE *et al.*, 2014).

A influência da perda de peso sobre a função pulmonar foi analisada em estudo com 25 indivíduos, com idade entre 23 e 57 anos, dos quais 15 eram obesos mórbidos submetidos à gastroplastia. Os autores encontraram que a redução de peso, após três meses da cirurgia, influencia de forma positiva na mecânica pulmonar (SCIPIONI *et al.*, 2011).

Na análise mais específica do BIE, pesquisas anteriores encontraram relação direta com a obesidade. Estudo com 38 pacientes obesos e 30 eutróficos, com idade entre 9 e 15 anos, encontrou que adolescentes obesos apresentaram a função respiratória basal diminuída, bem como aumento na hiperresponsividade brônquica e maior frequência do BIE ao comparar com indivíduos com peso adequado (ÜLGER *et al.*, 2006).

O tecido adiposo aumenta também os níveis de marcadores pró-inflamatórios, como a interleucina 6 (IL-6), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a leptina (FANTUZZI, 2005) que podem influenciar nos processos inflamatórios das vias aéreas (POULAIN *et al.*, 2006), sendo que a

concentração de leptina pode ser fator preditor de alterações na função pulmonar (SILVA *et al.*, 2012).

Tendo em vista esta informação, a literatura vem relacionando os efeitos do excesso de peso com doenças respiratórias como a asma (SHORE, 2008; SIDELEVA, BLACK & DIXON, 2013). Estudo avaliou 42 indivíduos com idade entre 6 e 18 anos, separados em quatro grupos (obesos asmáticos, asmáticos, obesos e eutróficos) encontrando que a inflamação eosinofílica das vias aéreas, a qual é uma característica da asma, está associada com os níveis elevados de leptina e TNF- α em obesos asmáticos (GROTTA *et al.*, 2013).

Portanto, o histórico de asma associado à obesidade, intensifica o risco de desencadear BIE, bem como de aumentar a intensidade do BIE e prolongar o tempo de recuperação aos níveis basais, o que gera aumento da área acima da curva em adolescentes com as duas patologias (LOPES *et al.*, 2009). Em função disso, no próximo tópico será abordada a asma.

2. 2.2 Asma

A asma é descrita como doença inflamatória reversível das vias aéreas, que conduz a hiperresponsividade brônquica, obstrução e produção excessiva de muco, sendo caracterizada por falta de ar, chiado e tosse (KUDO, ISHIGATSUBO & AOKI, 2013). O diagnóstico clínico é realizado com a manifestação de sintomas característicos como dispneia, tosse crônica e desconforto torácico, bem como por métodos objetivos como testes de broncoprovocação (SBPT, 2012). Com o objetivo de diagnosticar essa doença em escolares foi desenvolvido o questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), o qual foi desenvolvido em conjunto com exames médicos, e que estabeleceu padronização metodológica facilitando a troca de informações sobre a prevalência de forma mundial (ASHER *et al.*, 1995). O questionário foi validado no Brasil, inclusive na cidade de Curitiba (ESTEVEZ *et al.*, 1999)

A prevalência da asma é elevada no Brasil, o que a destaca como problema de saúde pública (SOLÉ *et al.*, 2014). Na cidade de Curitiba, encontrou-se características dessa doença em 18,9% dos adolescentes com idade entre 13 e 14 anos (SOLÉ *et al.*, 2006), que são valores mais elevados do que os 14,3% obtidos em suecos (KIM *et al.*, 2014). O tratamento possui como fundamentação a identificação e o controle dos fatores de risco como a exposição a alérgenos e irritantes (tabagismo, medicamentos, ácaros, mofo e poluição) e o uso de medicação broncodilatadora (SBPT, 2012).

A hiperresponsividade brônquica, que pode estar presente em doenças inflamatórias das vias aéreas, é caracterizada como resposta exagerada a diversos estímulos como pólen, animais de estimação, fungos, insetos, poeira, poluição, fumaça, raiva, estresse, odores fortes, ar frio, vapores químicos e o exercício ocasionando o broncoespasmo (PAPAIWANNOU *et al.*, 2014).

A frequência de BIE é maior em asmáticos (OSTROM *et al.*, 2013), tanto em obesos como em eutróficos (LOPES *et al.*, 2009) principalmente por esses indivíduos apresentarem maior suscetibilidade a hiperresponsividade brônquica a qual pode estar relacionada com o grau de inflamação nas vias respiratórias (NIIMI *et al.*, 2003), o que é mais evidente em indivíduos que apresentam associação de asma e obesidade (LOPES *et al.*, 2009).

A associação entre obesidade e asma e a sua relação com o BIE também foi pesquisada, os adolescentes obesos e asmáticos, com idade entre 10 e 16 anos, não apresentaram maior frequência de BIE do que asmáticos eutróficos, entretanto o tempo de recuperação da crise e a gravidade da queda foram maiores (LOPES *et al.*, 2009; LOPES, ROSARIO & LEITE, 2010).

A prática regular de exercícios físicos para essa população colabora com o aumento da qualidade de vida e para a saúde, diminuindo os riscos relacionados à vida sedentária (WELSH, KEMP & ROBERTS, 2005), entretanto percebe-se receio, pessoal e familiar, de que os sintomas de asma piorem (DANTAS *et al.*, 2014), tornando assim o BIE um dos fatores limitantes à prática (FANELLI *et al.*, 2007; DIMITRAKAKI *et al.*, 2013). Além

disso, a predisposição genética pode ser fator, ainda não investigado, para o desencadeamento de BIE. No próximo tópico, serão abordados os polimorfismos dos receptores *ADRB2* e suas implicações com a obesidade e a asma.

2.3 POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES *ADRB2*

Os receptores adrenérgicos pertencem à classe de receptores ligados à proteína G, sendo encontrados no sistema nervoso central, bem como no componente periférico, e ativados pelas catecolaminas. Podem ser divididos em alfa (α) e beta (β), sendo este último sub-dividido em $\beta 1$, $\beta 2$ e $\beta 3$, com os genes localizados nos cromossomos 10, 5 e 8, respectivamente (LIGGETT, 1997; ATALA & COLOMBO, 2007).

O gene do receptor beta 2, (*ADRB2*) está localizado no cromossomo 5q31. Os receptores podem ser encontrados em diversas regiões do corpo, como nas células adiposas, coração, vasos sanguíneos (ATALA & COLOMBO, 2007) e também na musculatura lisa (TURNER *et al.*, 2004). Os mesmos atuam mediados pela ação da adrenalina e da noradrenalina, teoricamente promovendo o relaxamento do músculo liso, inclusive na região pulmonar (ALEXANDER, MATHI & PETERS, 2011), além de desempenhar papel importante na broncodilatação durante o exercício em indivíduos saudáveis (ANTONELLI *et al.*, 2012) e também na lipólise (LIU *et al.*, 2007).

Porém, existem variantes genéticas, conhecidas como polimorfismos proteicos, que ocorrem quando há alterações em determinados códons, no caso do beta 2 é referido que três apresentam relevância: *Arg16Gly*, *Gln27Glu* e *Trh164Ile* (LEINEWEBER *et al.*, 2004). Os dois primeiros são polimorfismos com potencial relevância tanto para a asma quanto para a obesidade (BEUTHER, WEISS & SUTHERLAND, 2006), pois vêm sendo relacionados, na literatura, com possíveis alterações nas vias aéreas (CONTOPOULOS-IOANNIDIS, MANOLI & IOANNIDIS, 2005), bem como possuem importância, para a obesidade, na função lipolítica no tecido adiposo e na relação do gasto energético (LARGE *et al.*, 1997).

As frequências dos polimorfismos no gene *ADRB2* variam dependendo da população estudada. Chou *et al.* (2012) encontraram, para o *Arg16Gly*, em adolescentes obesos de Taiwan, uma frequência do alelo arginina (*Arg*) 57,33% e 42,67% para glicina (*Gly*) e para o *Gln27Glu* 91,49% para glutamina (*Gln*) e 8,51% para ácido glutâmico (*Glu*). Resultados semelhantes aos achados de Daghestani *et al.* (2012) que para o *Arg* foi 61,9% e para o *Gly* de 38,1% em 329 adolescentes sauditas. Estudo brasileiro com 88 adolescentes asmáticos mostrou 53,4% de frequência para o alelo *Arg* e 46,6% para *Gly*, para o polimorfismo *Arg16Gly* e de 67% para *Gln* e 33% para *Glu* para o gene *Gln27Glu* (Paiva *et al.*, 2014). Enquanto que para a população em geral os valores encontrados foram de 61% para o alelo *Gly* e 43% para o *Glu* para o *Arg16Gly* e *Gln27Glu*, respectivamente (LIGGETT, 2000).

Sua relação com a obesidade vem sendo estudada, sugerindo que o polimorfismo *Arg16Gly* afeta positivamente os níveis de leptina, os fenótipos de lipídios (DAGHESTANI *et al.*, 2012), na propensão de ganho de peso (ELLSWORTH *et al.*, 2002), tendo papel de destaque como componente genético da obesidade (ANGELI *et al.*, 2011).

Chou *et al.* (2012) investigaram a relação da obesidade e dos polimorfismos do gene *ADRB2* em 559 adolescentes do sexo feminino, com idade média de 15 anos, encontrando associação positiva do *Arg16Gly* e negativa do *Gln27Glu* com o excesso de tecido adiposo.

A expressão de sintomas respiratórios vem sendo estudado com alterações no gene *ADRB2*, tanto na fase adulta quanto na pediátrica (EMALA *et al.*, 2002). Em adultos, há estudos observando influência na asma (LIGGETT, 1997), do polimorfismo *Arg16Gly* na hiperresponsividade brônquica provocada por metacolina em adultos jovens (BLAKE *et al.*, 2013; FUKUI *et al.*, 2006; D'AMATO *et al.*, 1998), na associação entre *Arg16* e *Gln27* na doença pulmonar obstrutiva crônica em adultos (MATHESON *et al.*, 2006), do polimorfismo *Arg16Gly* no declínio da função pulmonar (REBORDOSA *et al.*, 2011; SUMMERHILL *et al.*, 2000).

Em crianças e adolescentes existem pesquisas que associaram os polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* com a asma (PAIVA *et al.*, 2014), com a gravidade da asma e o polimorfismo *Arg16Gly* em 100 crianças de 5 a 12 anos (SALAH, MORSY & ATTA, 2012), a asma noturna e o polimorfismo *Arg16Gly* em 200 crianças (KARAM *et al.*, 2013) e em jovens de até 21 anos (AL-RUBAISH, 2011) e inclusive com a diminuição a resposta medicamentosa (CARROL *et al.*, 2009).

Estudo de Paiva *et al.* (2014) objetivou determinar a frequência dos polimorfismos *ADRB2* em pacientes asmáticos e não asmáticos, correlacionando com a ocorrência e gravidade desta doença. Para isso participaram 88 voluntários asmáticos, com idade entre 7 e 16 anos, e 141 no grupo controle, concluindo que o *Arg16Gly* e o *Gln27Glu* desempenham papel importante na prevalência e na gravidade da asma.

Estudo realizado com 206 adolescentes, de ambos os sexos, com idade variando de 10 a 16 anos, divididos pela presença de asma e excesso de peso observou contribuição do alelo *Arg16* para a ocorrência de asma e do alelo *Glu27* para o desenvolvimento do excesso de peso associado a asma (LEITE *et al.*, 2015).

Pesquisa realizada com 220 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 10 e 16 anos e divididos em quatro grupos (excesso de peso e asmático, excesso de peso, asmático e controle) encontrou diferenças significativas na frequência de *Arg16Gly* entre o grupo asmático e o controle, o que demonstra possível associação entre o alelo *Arg16* e a presença de asma, por esse alelo ter sido encontrado em frequência maior no grupo com asma (LAZAROTTO, 2013).

A presença do alelo *Arg16Gly* parece estar relacionada com a gravidade da asma. Para testar a hipótese, estudo selecionou 100 indivíduos com idade entre 5 e 12 anos divididos em dois grupos, asmáticos e controle, encontrando associação positiva entre a gravidade da asma e a presença de polimorfismo no códon 16 (SALAH, MORSY & ATTA, 2012). Estudo realizado por Emala *et al.* (2002), com 49 participantes com idade entre 6 e 89 anos, não corrobora com estes achados, afirmando que somente as mutações não

influenciam a gravidade da doença, entretanto a associação entre as características genéticas e as ambientais podem influenciar na manifestação da doença.

Pesquisa com foco na hiperresponsividade brônquica provocada por metacolina, com 120 indivíduos assintomáticos com idade entre 18 e 35 anos, encontrou que os portadores de homozigose para o aminoácido glicina, no códon 16, são mais responsivos do que os que carregam o alelo arginina (FUKUI *et al.*, 2006). Este resultado corrobora com os achados em 285 jovens militares do sexo masculino, 18 a 25 anos (D'AMATO *et al.*, 1998) e com 43 indivíduos da etnia negra (BLAKE *et al.*, 2013).

Existem vários estudos que abordam a associação entre os polimorfismos no *ADRB2*, nos códons 16 e 27 com alterações nas vias aéreas, porém apenas um estudo utilizou indivíduos com BIE, objetivando avaliar a influência do polimorfismo *Arg16Gly* na eficácia da broncoproteção após inalação do broncodilatador salmeterol. Os autores encontraram, nos 26 indivíduos (12 com o genótipo *Arg16Arg* e 14 com o genótipo *Gly16Gly*) com BIE estudados, perda significativa de broncoproteção do medicamento após período de tratamento de duas semanas com o medicamento broncodilatador (BONINI *et al.*, 2013).

A promoção de hábitos mais saudáveis na alimentação, bem como o aumento da prática de exercício físico faz parte da terapêutica (REDINGER, 2007), por promover alterações benéficas no equilíbrio energético (HILL, WYATT & PETERS, 2012). Entretanto, a presença de BIE influencia negativamente na prática regular de atividades físicas (OLIVEIRA & LEITE, 2007) o que faz necessário novos estudos nessa área. Destaca-se que, até o momento, nenhum estudo relacionou a frequência dos polimorfismos do gene *ADRB2* como fator de desencadeamento do BIE, o que pode colaborar com a melhor compreensão na relação entre a influência genética no BIE, bem como melhor orientar a terapêutica destes indivíduos.

Por outro lado, a redução da aptidão física e por consequência o sedentarismo parece estar relacionado ao desencadeamento do BIE e o

desenvolvimento da aptidão física faz parte da terapêutica (ANTHRACOPOULOS *et al.*, 2012), o que será abordado no próximo tópico.

2.4 APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA

A aptidão cardiorrespiratória é definida como sendo a capacidade global dos sistemas cardiovascular e respiratório em realizar exercícios prolongados (ORTEGA *et al.*, 2008), a qual está associada a inúmeros benefícios para a saúde (JANSSEN; LE BLANC, 2010) e que, para sua mensuração em crianças e adolescentes, é avaliada pelo consumo máximo de oxigênio (VO_{2max}) (MILANO *et al.*, 2009). Entretanto, atualmente é crescente o número de indivíduos sedentários, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento (DUMITH *et al.*, 2011), o que pode ser fator para maior desencadeamento do BIE (ANTHRACOPOULOS *et al.*, 2012), pela hiperventilação precoce, alterando o equilíbrio osmótico da via aérea (ANDESON, 2011).

O sedentarismo pode ser influenciado por questões sociais (como a urbanização, industrialização e condições econômicas) e pessoais como idade, sexo, status de saúde (BAUMAN *et al.*, 2012). Este estilo de vida está relacionado com a diminuição da prática de atividades físicas, com o tempo na frente da televisão e com o aumento do IMC (TREMBLAY *et al.*, 2011).

Estudo realizado em 2750 escolares, de ambos os sexos, com idade variando entre 11 e 15 anos, objetivou associar o tempo despendido em atividades sedentárias com a aptidão cardiorrespiratória, avaliada pelo teste de 20 metros, concluindo que a aptidão cardiorrespiratória possui relação inversa com as atividades sedentárias para as meninas, entretanto para os meninos não foram encontradas diferenças significativas (HARDY *et al.*, 2009) Esses resultados corroboram com a pesquisa realizada com 1808 adolescentes de 12 a 17 anos que encontrou associação entre sedentarismo e a baixa aptidão cardiorrespiratória em meninas (MARTINEZ-GOMEZ *et al.*, 2011).

A relação entre o sedentarismo e o excesso de peso também vem sendo estudada. Mota *et al.* (2012) objetivaram associar a aptidão cardiorrespiratória, o IMC e a auto-percepção de saúde em 533 adolescentes do sexo feminino, com idade entre 10 e 18 anos concluindo que a baixa auto-percepção de saúde está associada diretamente com o alto IMC e com a baixa aptidão física. Resultados semelhantes ao encontrado por Esmailzadeh & Ebadollahzadeh (2012) que mostraram em 766 meninos (com idade entre 7 e 11 anos) que a aptidão cardiorrespiratória diminui com o aumento das atividades sedentárias, bem como com a elevação do IMC.

Dimitrakaki *et al.* (2013) examinaram os níveis de atividade física em 50 crianças e adolescentes com asma e 50 não asmáticos encontrando que os asmáticos participam com menor frequência de atividades físicas de intensidade moderada e alta.

Villa *et al.* (2011) avaliaram a aptidão cardiorrespiratória em 20 crianças e adolescentes asmáticos e 20 indivíduos sem histórico dessa doença, com idade entre 8 e 15 anos observando que os avaliados asmáticos apresentaram menores níveis de capacidade aeróbia.

Estudo investigou a associação entre os níveis de atividade física e BIE em 607 escolares com idade média de 11 anos constatando que há forte associação inversa entre a prática de atividade física e a presença de BIE, concluindo que o sedentarismo favorece ao desenvolvimento de BIE (ANTHRACOPOULOS *et al.*, 2012).

Pesquisa realizada com 22 indivíduos com média de idade de 12 anos constatou que os avaliados que possuem BIE apresentam menores valores de VO₂ pico (ml/kg.min) quando comparados com os indivíduos que não apresentam broncoconstrição após o exercício (BABA *et al.*, 1997). Portanto, são necessários novos estudos analisando a baixa aptidão cardiorrespiratória e a presença e/ou a influência no BIE.

Vários fatores são apontados no desencadeamento do BIE como a asma (OSTROM *et al.*, 2013), a obesidade (ÜLGER *et al.*, 2006) e a baixa aptidão cardiorrespiratória (BABA *et al.*, 1997). Outros, como os

polimorfismos do gene *ADRB2*, apresentam relação com a redução da eficácia do medicamento broncodilatador (FUSO *et al.*, 2013), com a obesidade (ANGELI *et al.*, 2011) e com a asma (PAIVA *et al.*, 2014). Portanto, os fatores de risco associados ao BIE precisam ser investigados para melhor abordagem terapêutica tanto em indivíduos com excesso de peso, quanto em asmáticos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DA PESQUISA

Pesquisa com delineamento transversal.

3.2 PARTICIPANTES

A amostra foi composta por 160 crianças e adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 9 e 17 anos, provenientes de colégios públicos da cidade de Curitiba – Paraná e que foram selecionados por conveniência durante o período entre Fevereiro de 2013 e Julho de 2014. A triagem antropométrica ocorreu nas instituições escolares, onde foi realizado convite para palestra explicando para os pais e/ou responsáveis os objetivos do estudo. Os indivíduos que participaram da pesquisa foram divididos, de acordo com o teste de broncoprovocação por exercício, em dois grupos: BIE positivo (n=45) e BIE negativo (n=115). Conforme o fluxograma a seguir:

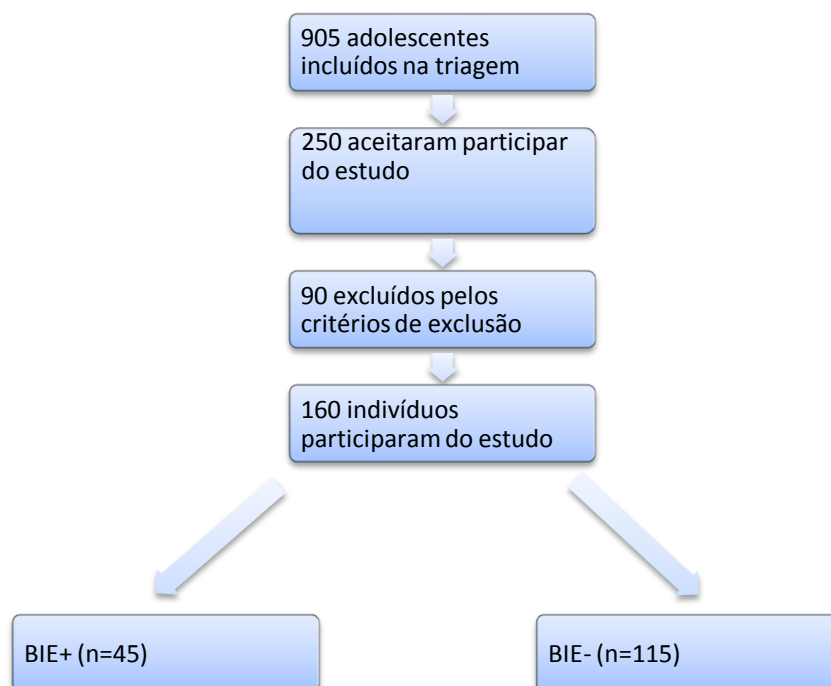


FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DA AMOSTRA.

Além disso, a amostra foi estratificada pela presença de polimorfismo no gene *ADRB2* e pela presença de asma e excesso de peso, sendo que o grupo controle foi formado pelos voluntários que não apresentaram presença de asma nem de excesso de peso.

Todos os indivíduos e os responsáveis foram atendidos individualmente e informados quanto aos objetivos, procedimentos e possíveis riscos que os exames poderiam vir a causar. Além disso, os pais assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A) e os participantes um Termo de Assentimento Livre e Esclarecido ao Adolescente (APÊNDICE B) conforme as normas e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná (Registro CEP: 2460.067/2011-03) (ANEXO A).

Os critérios de inclusão estabelecidos para a participação no estudo foram: faixa etária (entre 9 e 17 anos); disponibilidade de comparecimento em todas as avaliações; apresentação de termo de consentimento assinados pelos pais; a apresentação do termo de assentimento assinado pelo participante; aprovação no exame médico (que consistiu em avaliação clínica, avaliação da presença de asma e do estágio puberal); auto-relato de não uso de medicação que pudesse interferir na massa corporal ou nos testes. Os critérios de exclusão adotados foram: a idade fora do proposto na pesquisa; reprovação no exame médico; o uso de medicamentos que influenciem a massa corporal ou nos testes e a não entrega dos termos assinados.

O estudo ocorreu em 10 etapas:

- 1) Triagem antropométrica nas escolas;
- 2) Palestra objetivando a explicação, para os pais e/ou responsáveis, dos objetivos do estudo;
- 3) Coleta das assinaturas dos termos de consentimento e assentimento;
- 4) Avaliação Médica;
- 5) Diagnóstico da Asma;
- 6) Avaliações Bioquímicas;
- 7) Avaliações Antropométricas;

- 8) Avaliação do Broncoespasmo Induzido pelo Exercício;
- 9) Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória;
- 10) Avaliações Genéticas

3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS

3.3.1 Local

O estudo foi realizado parcialmente nas escolas, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e os testes de ergoespirometria foram realizados no Centro de Pesquisa em Exercício e Esporte do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná e as genotipagens no Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná.

3.3.2 Avaliações antropométricas

A massa corporal foi avaliada em uma balança (Toledo ®, modelo 2096, São Paulo, Brasil) com resolução de 0,1 kg. A estatura foi aferida em um estadiômetro de parede, com resolução de 0,1 cm (Sanny ®, modelo Standard, São Bernardo do Campo, Brasil). Para a obtenção dessas medidas foram utilizadas às técnicas descritas no *Anthropometric Standardization Reference Manual* (LOHMAN, ROCHE, MARTOREL, 1988).

O IMC (Kg por m²) foi calculado pela fórmula $IMC (kg/m^2) = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura}^2(m)$. Essa variável foi convertida para IMC-escore Z, utilizando-se do *software WHO AnthroPlus* v.1.0.4, desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde.

A classificação do IMC-escore Z ocorreu com base nas curvas desenvolvidas pela Organização Mundial da Saúde (SISVAN, 2008) (ANEXO B) com base nos pontos de corte que são mostrados no quadro 1. Os indivíduos que foram avaliados como “sobrepeso” e “obesidade” foram classificados como com excesso de peso.

QUADRO 1 – PONTOS DE CORTE DE ÍNDICE DE MASSA CORPORAL POR IDADE PARA ADOLESCENTES

IMC-escore Z	Diagnóstico
< -2	Baixo IMC para a idade
≥ -2 e $< +1$	IMC adequado
$\geq +1$ e $< +2$	Sobrepeso
$\geq +2$	Obesidade

A circunferência abdominal (CA) foi mensurada em centímetros (cm) utilizando uma fita antropométrica de material não extensível e com resolução de 0,1cm, da marca Cardiomed®, modelo WCS. Sua medição ocorreu no ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca, com o avaliado em pé, abdômen relaxado e os braços ao longo do corpo. Para critério de classificação, limítrofe ou elevada, foram adotados os valores acima ou iguais ao percentil 75 propostos por Fernández *et al.*, 2004 (ANEXO C)

3.3.3 Avaliação do broncoespasmo induzido pelo exercício

3.3.3.1 Orientações para a realização do teste

Os voluntários foram orientados a não ingerir bebidas a base de cafeína duas horas antes da avaliação, suspender o uso de broncodilatadores de ação curta e longa 12 horas antes e anti-histamínicos de ação curta, 48 horas antes, e longa, 5 dias antes da avaliação. O teste não foi realizado quando houve relato de infecção viral de vias aéreas superiores nas últimas quatro semanas, bem como estar em crise de asma.

3.3.3.2 Função pulmonar basal

A função pulmonar foi mensurada por meio de um espirômetro (marca *One Flow*), em posição sentada e com a utilização de clipe nasal. Foram realizadas três manobras e selecionada a que apresentou os mais elevados

valores para as variáveis volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a capacidade vital forçada (CVF) em litros. Os valores preditos e o coeficiente expiratório forçado (CEF1), que é a relação entre as duas variáveis (VEF₁/CVF) e que avalia a porcentagem da CVF em relação ao VEF₁, foram fornecidos pelo software do espirômetro, que utiliza como referência os valores propostos por Knudson *et al.* (1976).

3.3.3.3 Prova de exercício físico

O exercício físico foi realizado em esteira ergométrica (modelo Master Super ATL da marca Inbramed) utilizando um protocolo que consistiu em caminhar/correr, no mínimo durante 8 minutos em intensidade superior a 85% da frequência cardíaca máxima (FCmax), de acordo com o guia oficial do *American Thoracic Society* (PARSONS *et al.*, 2013). A FCmax foi calculada pela fórmula $208 - (\text{IDADE} \times 0,7)$, proposta por Tanaka *et al.* (2001), e que foi obtida em batimentos por minuto. A frequência cardíaca (FC) durante o teste ergométrico foi monitorado por um frequencímetro da marca Polar®.

O teste foi realizado no período da tarde (13 às 17 horas) com condições ambientais controladas, mantendo a temperatura entre 20°C e 25°C e umidade relativa do ar entre 40% e 50%.

3.3.3.4 Função pulmonar pós-exercício

O VEF₁ foi mensurado, em litros, nos 5, 10, 15 minutos após o término do exercício. Para diagnóstico positivo do BIE foi considerada a queda desta variável igual ou superior a 10% do valor basal (pré-exercício).

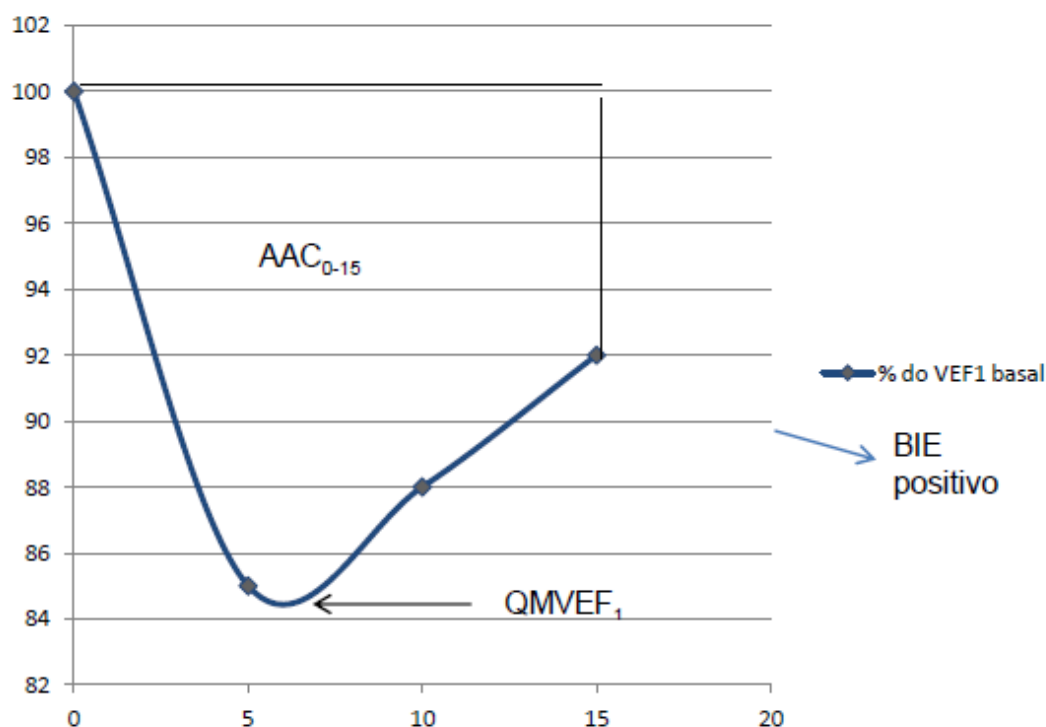
A intensidade da queda foi calculada pela queda máxima do VEF₁ (QMVEF₁) por meio da equação: $\text{QMVEF}_1 = (\text{VEF}_{1 \text{ pré-exercício}} - \text{VEF}_{1 \text{ pós exercício mais baixo}}) \times 100 / \text{VEF}_{1 \text{ pré-exercício}}$.

A queda e o tempo de recuperação do BIE foram avaliados pela área acima da curva (AAC₀₋₁₅) calculada pelo modelo trapezoidal (PRICE, 2001), a qual é calculada pela soma das áreas de todos os trapézios formados no

gráfico, em que a altura do trapézio é o tempo do teste e as bases as diferenças entre o VEF₁, nos respectivos tempos e no inicial.

A figura 2 demonstra um exemplo do comportamento da curva espirométrica pós-exercício de um indivíduo com BIE positivo, bem como as variáveis utilizadas para descrevê-lo, em que no eixo X encontram-se os intervalos de tempo, em minutos, e no eixo Y o percentual do VEF₁ em relação ao valor basal.

FIGURA 2 – COMPORTAMENTO DA CURVA ESPIROMÉTRICA PÓS-EXERCÍCIO EM INDIVÍDUO COM BIE



3.3.4 Diagnóstico da asma

Conforme as recomendações do III Consenso Brasileiro do Manejo da Asma (SBPT, 2002) foi realizada avaliação médica e histórico clínico, com a aplicação do questionário do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) (ANEXO D), utilizando a questão 6 como confirmação do diagnóstico de asma.

3.3.5 Avaliações bioquímicas

A coleta de sangue foi realizada, após 12 horas de jejum, durante o período da manhã em um lugar reservado dentro da própria instituição escolar, por meio de punção venosa com o braço apoiado em superfície plana. Foram mensuradas, em laboratório especializado da cidade de Curitiba, as dosagens de lipoproteína de alta densidade (HDL-c), glicose, insulina, triacilglicerol (TG) e colesterol total (CT).

O HDL-c e o triacilglicerol e o CT foram dosados pelo método enzimático-colorimétrico automatizado, os níveis de glicemia pelo método enzimático, a insulina pela técnica de quimiluminescência por imunoensaio imunométrico e a lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) pela fórmula proposta por Friedewald *et al.* (1972): $LDL-c = CT - (HDL-c + TG/5)$.

3.3.6 Avaliações Genéticas

A avaliação genética foi realizada no laboratório de Polimorfismos e Ligação do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná. A extração de DNA leucocitário foi realizada pelo método de Lahiri & Nurnberger (1991) com modificações (ANEXO E).

A genotipagem dos polimorfismos *Arg16Gly* e *Gln27Glu* do gene *ADRB2* ocorreu pelo método Taqman utilizando o kit *TaqMan SNP genotyping assays da Applied Biosystems* e o software *Eppendorf realplex v.1.5* com a utilização do aparelho de *Step One Plus*. Após isso, foi construído um gráfico representativo de dispersão (XY) para separação FAM-VIC e a determinação do genótipo de cada avaliado para cada polimorfismo.

Para critério de classificação foram considerados usuais, no códon 16, os indivíduos que apresentaram homozigose para o aminoácido arginina (*ArgArg*), enquanto que os portadores foram aqueles que obtiveram homozigose para glicina (*GlyGly*) ou heterozigose (*ArgGly*). No códon 27, os portadores foram aqueles que apresentaram homozigose de ácido glutâmico (*GluGlu*) ou heterozigose (*GlnGlu*) e usuais os que foram homozigóticos para

glutamina (*GlnGln*). O quadro 2 demonstra a classificação entre os indivíduos usuais e os portadores de polimorfismo do gene *ADRB2*.

QUADRO 2 – CLASSIFICAÇÃO ENTRE OS INDIVÍDUOS USUAIS E OS PORTADORES DE POLIMORFISMO DO GENE *ADRB2*

	Usuais	Portadores de polimorfismo
Códon 16	<i>ArgArg</i>	<i>ArgGly GlyGly</i>
Códon 27	<i>GlnGln</i>	<i>GlnGlu GluGlu</i>

3.3.7 Avaliação da Aptidão Cardiorrespiratória

Para a realização do teste, os voluntários foram aprovados em um exame médico prévio, realizado por uma médica experiente. A avaliação da aptidão cardiorrespiratória ocorreu em esteira ergométrica (modelo Master Super ATL da marca Inbramed) por meio de analisador de gases (Medgraphics VO2000®).

O protocolo utilizado foi de rampa modificado, o qual iniciou-se com 4 quilômetros por hora (km/h), com progressão de 0,3 km/h a cada 30 segundos até o término do teste. A inclinação permaneceu em 1% durante todo o procedimento. A FC foi monitorada a cada 30 segundos utilizando um frequencímetro da marca Polar®.

Para considerar a avaliação como máxima, dois dos três critérios deveriam ser preenchidos: a) exaustão ou inabilidade para manter a velocidade requerida; b) razão de troca respiratória (RER) maior do que um; c) alcançar a FCmax prevista pela fórmula $208 - (\text{IDADE} \times 0,7)$.

O VO2 máximo foi estabelecido pela média dos três maiores valores seguidos obtidos durante o teste (MILANO, 2009). Para a classificação utilizou-se o proposto por Rodrigues *et al.* (2006) (ANEXO F), sendo os indivíduos com “aptidão adequada” aqueles classificados como “bom” ou

“excelente” e com “aptidão inadequada” os classificados como “muito fraco”, “fraco” e “regular”.

3.4 Tratamento Estatístico

Para a análise da normalidade dos dados foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para as variáveis que foram consideradas normais foi utilizado o teste t de Student independente, objetivando comparar os grupos (BIE+ e BIE-), sendo que para as variáveis que não apresentaram distribuição normal foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. O teste qui-quadrado foi utilizado para avaliar as proporções entre os grupos e no caso de 50% da amostra apresentar frequência menor do que 5 indivíduos utilizou-se o teste exato de Fisher.

O coeficiente de correlação de Spearman foi utilizado para medir o grau de correlação entre as variáveis utilizou-se a classificação proposta por Dancey e Reidy (2005) considerando $r = 0,10$ até $0,30$ como fraco; $r = 0,40$ até $0,6$ como moderado; $r = 0,70$ até 1 como forte.

Para verificar o efeito isolado das variáveis independentes sobre a variável dependente (BIE) foi realizado o teste de análise de covariância (ANCOVA).

Na divisão pela presença de asma e excesso de peso utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para a verificação da normalidade dos dados. Para as variáveis normais utilizou-se o teste de análise de variância (ANOVA), utilizando o teste de comparações múltiplas Post-hoc de Bonferroni para localizar onde foram as diferenças. No caso de ausência de normalidade foi realizado o teste de Kruskal-Wallis.

O nível de significância adotado foi de $p \leq 0,05$ e o *software* estatístico utilizado para a realização dos testes foi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, versão 19.0).

4 RESULTADOS

Participaram do estudo 160 crianças e adolescentes, de ambos os sexos (83 meninos e 77 meninas), com idade entre 9 e 17 anos, os quais foram divididos em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de BIE. No grupo com BIE positivo (BIE+) foram alocados 45 indivíduos (n= 22 do sexo masculino e n= 23 do sexo feminino) e 115 apresentaram BIE negativo (BIE-) (n= 61 do sexo masculino e n= 54 do sexo feminino). Não houve diferença significativa na proporção dos sexos ($\chi^2=0,22$; $p=0,63$) entre os grupos. O grupo BIE+ apresentou nove indivíduos classificados como sobrepeso e 21 como obesos, no grupo BIE- 27 foram avaliados como sobrepeso e 62 como obesos, não existindo diferença na proporção entre os grupos ($\chi^2=0,002$; $p=0,96$).

Os resultados serão apresentados primeiramente pela presença ou ausência de BIE, seguido pela divisão pela presença de polimorfismo no gene *ADRB2* e por fim pela presença de história de asma e excesso de peso.

4.1 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, PERFIL LIPÍDICO E ESPIROMETRIA DE REPOUSO EM ADOLESCENTES COM E SEM BIE

As características antropométricas de ambos os grupos são apresentadas na Tabela 1. O grupo BIE- apresentou maior mediana para a variável idade ($p= 0,001$), maiores médias para as variáveis massa corporal ($p=0,002$), estatura ($p=0,002$) e VO2 absoluto ($p=0,004$) do que o grupo BIE+. As demais variáveis foram semelhantes.

TABELA 1 – VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

VARIÁVEIS	BIE +	BIE-	t ou U	p
	(n=45)	(n= 115)		
Idade (decimal) ^a	13,50 ± 1,64	14,82 ± 1,49	4,055	0,000
Massa corporal (kg)	65,02 ± 15,24	74,53 ± 18,27	-3,09	0,002
Estatura (cm)	160,42 ± 9,4	165,49 ± 8,93	-3,18	0,002
IMC (kg/m ²)	25,27 ± 5,51	27,05 ± 5,31	-1,882	0,062
IMC escore-Z	1,61 ± 1,34	1,90 ± 1,18	-1,30	0,19
CA (cm)	84,58 ± 13,61	84,94 ± 13,95	1,575	0,12
VO2 (l/min)	2,54 ± 0,60	2,87 ± 0,68	-2,84	0,004
VO2 (ml/kg.min) ^a	39,51 ± 9,17	38,13 ± 8,46	-0,12	0,90

NOTA: ^a Mediana ± DP para variáveis que não apresentaram distribuição normal

A tabela 2 apresenta o efeito isolado das variáveis antropométricas sobre o BIE, observou-se influência apenas na variável idade (p=0,02).

TABELA 2 – VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS SOBRE O BIE

VARIÁVEIS	F	P
Idade (decimal)*	5,32	0,02
Sexo	0,55	0,45
IMC (kg/m ²)	0,83	0,36
IMC escore-Z	1,84	0,17
CA (cm)	2,48	0,11
VO2 (l/min)	3,51	0,06
VO2 (ml/kg.min)	2,64	0,10

NOTA: *p≤0,05

Os resultados das variáveis metabólicas dos grupos são exibidos na Tabela 3, o grupo BIE+ apresentou menor concentração de HDL-C (p= 0,05) e maior de LDL-C (p=0,04) do que o grupo BIE-.

TABELA 3 – VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS BIE+ e BIE-

VARIÁVEIS	BIE+ (n=45)	BIE- (n= 115)	t ou U	P
CT (mg/dL)	158,72± 22,83	156,17 ± 33,48	0,57	0,56
HDL-C (mg/dL)*	48,54± 10,86	52,62 ± 12,05	-1,96	0,05
LDL-C (mg/dL)*	90,31± 17,51	82,53 ± 23,80	1,98	0,04
TG (mg/dL) ^a	88,00± 50,40	81,87 ± 63,50	0,26	0,79
Glicose (mg/dL)	88,71± 9,70	86,87 ± 9,09	1,13	0,26
Insulina (μUI/L) ^a	9,00± 9,56	11,70 ± 8,19	1,75	0,08

NOTA: ^a Mediana ± DP para variáveis que não apresentaram distribuição normal

O efeito isolado das variáveis metabólicas sobre o BIE é apresentado na tabela 4. Não foi encontrada influencia dessas variáveis sobre o BIE, apenas a variável idade (p=0,006).

TABELA 4 – VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS SOBRE O BIE

VARIÁVEIS	F	P
Idade (decimal)*	7,68	0,006
Sexo	2,30	0,13
CT (mg/dL)	2,37	0,12
HDL-C (mg/dL)	3,10	0,08
LDL-C (mg/dL)	2,07	0,15
TG (mg/dL)	2,69	0,10
Glicose (mg/dL)	1,05	0,30
Insulina (μUI/L)	0,09	0,75

NOTA: *p≤0,05

As características das variáveis espirométricas dos participantes no pré-exercício são apresentadas na Tabela 5. O grupo BIE+ apresentou menores valores para as variáveis VEF1, tanto em litros (p<0,000) quanto em percentual predito para a estatura (p=0,02), na CVF em litros (p<0,000) e na relação CEF1 (p=0,04) ao comparar com o grupo BIE-. A variável CVF % do predito foi semelhante entre os grupos.

TABELA 5 – VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS BIE+ e BIE-

VARIÁVEIS	BIE+ (n=45)	BIE- (n=115)	t ou U	P
VEF1 (L)	2,95 ± 0,55	3,43 ± 0,65	-4,28	0,000
VEF1 (% predito)	95,39 ± 10,76	102,01 ± 18,84	-2,21	0,02
CVF (L)	3,44 ± 0,73	3,94 ± 0,80	-3,57	0,000
CVF (% predito) ^a	105,55 ± 12,24	105,47 ± 13,36	-1,61	0,18
CEF1 (%) ^a	86,20 ± 10,29	88,00 ± 7,15	2,05	0,04

NOTA: ^a Mediana ± DP para variáveis que não apresentaram distribuição normal

A tabela 6 apresenta os valores do VEF1 no minuto 5, 10 e 15, bem como a área acima da curva após o teste de exercício físico, em que todas as variáveis obtiveram maiores valores de queda no grupo BIE+ ao comparar com o grupo BIE- ($p \leq 0,000$).

TABELA 6 – VALORES MÉDIOS OU MEDIANOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DA VARIÁVEL VEF1 E ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

VARIÁVEIS	BIE+ (n=45)	BIE- (n= 115)	t ou U	P
VEF1 5min (%) ^{a**}	-16,46 ± 13,88	0,00 ± 4,64	9,63	0,000
VEF1 10min (%) ^{**}	-20,07 ± 13,82	0,62 ± 5,50	-13,49	0,000
VEF1 15min (%) ^{a**}	-12,30 ± 12,59	1,03 ± 6,15	9,21	0,000
QMVEF1 (%) ^{**}	-23,06 ± 14,01	-1,54 ± 4,64	-14,60	0,000
AAC ₀₋₁₅ (%.min) ^{**}	-248,26 ± 163,59	3,63 ± 61,96	13,03	0,000

NOTA: ^a Mediana ± DP para variáveis que não apresentaram distribuição normal

A figura 3 apresenta o comportamento do percentual de queda do VEF1, no valor basal (0) e após 5, 10 e 15 minutos após o teste, cujo eixo Y encontram-se os percentuais de queda, com diferenças significativas entre os grupos.

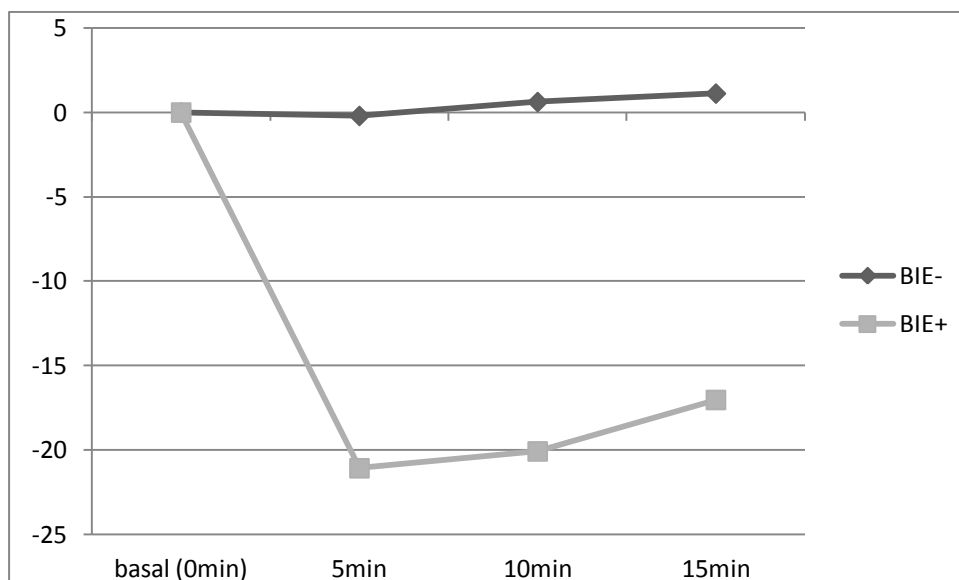


FIGURA 3 – COMPORTAMENTO DO PERCENTUAL DE QUEDA DO VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO NO PRIMEIRO SEGUNDO.

4.2 FREQUÊNCIAS DE HISTÓRIA DE ASMA, EXCESSO DE PESO, POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES *ADRB2* OU APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA EM ADOLESCENTES COM E SEM BIE

A frequência de história de asma entre os grupos foi no grupo BIE+: n= 21 indivíduos (46,66%) caracterizavam-se como asmáticos, enquanto que no BIE- 15 participantes apresentaram asma (13,05%). O grupo BIE+ apresentou maior proporção de história de asma em relação ao BIE- ($\chi^2=20,96$; $p\leq 0,0001$).

Os grupos BIE+ e BIE- apresentaram proporções semelhantes de indivíduos com excesso de peso ($\chi^2=1,95$; $p=0,16$), sendo n= 30 voluntários (66,66%) no BIE+ e n=89 (77,39%) no BIE- e CA elevada ($\chi^2=0,62$; $p=0,43$) n= 24 (44,44%) no BIE+ e n= 68 (60,17%) no BIE-.

A frequência de aptidão cardiorrespiratória inadequada entre os avaliados com BIE positivo foi de 54,05%, enquanto que no negativo foi de 73%. O grupo BIE+ demonstrou menor proporção de aptidão cardiorrespiratória inadequada ao comparar com o BIE- ($\chi^2=4,44$; $p=0,03$).

Os resultados descritos acima podem ser visualizados na figura 4.

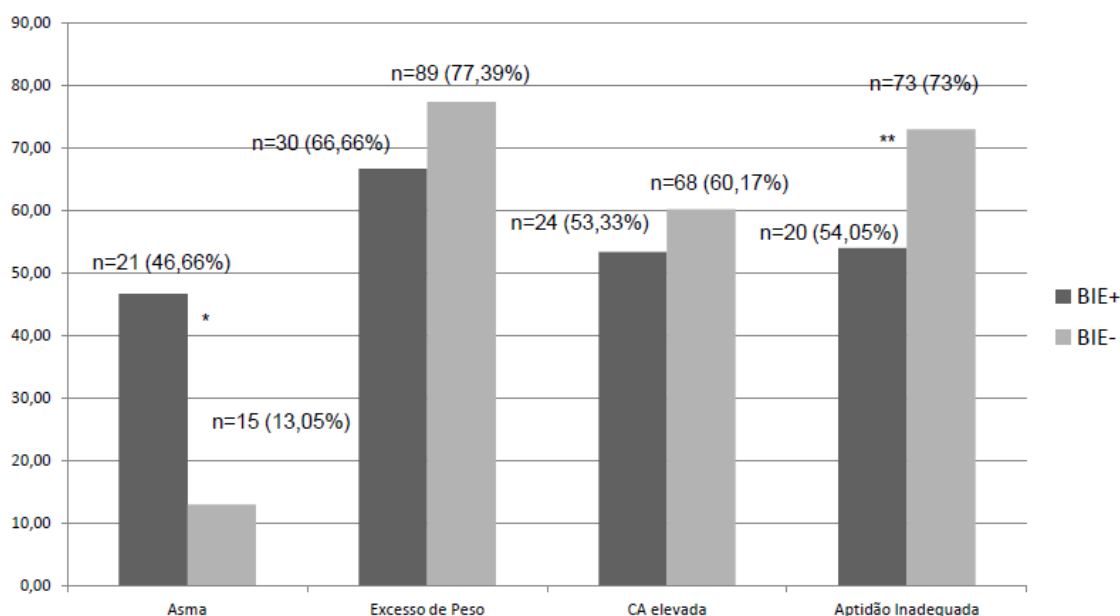


FIGURA 4 - FREQUÊNCIA DE HISTÓRIA DE ASMA, EXCESSO DE PESO, CA ELEVADA E APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA INADEQUADA ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-. NOTA: * $p < 0,0001$; ** $p = 0,03$

Com relação aos polimorfismos no receptor beta 2 do gene *ADRB2*, para o *Arg16Gly*, constatou-se que as amostras estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 2,06$; $p = 0,35$), inclusive ao analisá-las separadas entre os grupos BIE+ ($\chi^2 = 0,86$; $p = 0,65$) e BIE- ($\chi^2 = 0,95$; $p = 0,62$). Para o *Gln27Glu*, foi constatado também o equilíbrio ($\chi^2 = 3,77$; $p = 0,15$) e nos grupos BIE+ ($\chi^2 = 3,40$; $p = 0,18$) e negativo ($\chi^2 = 0,93$; $p = 0,62$).

A tabela 7 apresenta os valores de frequência do alelo *Arg16Gly* entre os grupos. Foi encontrada tendência estatística de maior proporção de polimorfismo do alelo 16 entre os indivíduos com BIE positivo e negativo ($\chi^2 = 2,87$; $p = 0,08$).

TABELA 7 – FREQUÊNCIA DO ALELO *ARG16GLY* DO GENE *ADRB2* ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

ALELOS	BIE+	BIE-
<i>Arg</i>	30 (37,50%)	103 (48,58%)
<i>Gly</i>	50 (62,50%)	109 (51,42%)
Total	80 (100%)	212 (100%)

A frequência dos genótipos do alelo *Arg16Gly* do gene *ADRB2* está na tabela 8, não se encontrou diferenças significativas na proporção entre os grupos ($\chi^2=2,64$; $p=0,26$).

TABELA 8 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO SÍTIO *ARG16GLY* DO GENE *ADRB2* ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

GENÓTIPOS	BIE+	BIE-
<i>Arg/Arg</i>	7 (17,50%)	28 (26,41%)
<i>Arg/Gly</i>	16 (40,00%)	47 (44,35%)
<i>Gly/Gly</i>	17 (42,50%)	31 (29,24%)
Total	40 (100%)	106 (100%)

A frequência do alelo *Gln27Glu* do gene *ADRB2* é exibida na tabela 9, não houve diferenças significativas entre os grupos ($\chi^2=0,001$; $p=0,97$).

TABELA 9 – FREQUÊNCIA DO ALELO *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2* ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

ALELOS	BIE+	BIE-
<i>Gln</i>	47 (69,11%)	140 (69,30%)
<i>Glu</i>	21 (30,89%)	62 (30,70%)
Total	68 (100%)	202 (100%)

A tabela 10 mostra a frequência dos genótipos do alelo *Gln27Glu* do gene *ADRB2*, não foram encontradas diferenças significativas entre grupos ($\chi^2=1,68$; $p=0,43$).

TABELA 10 – FREQUÊNCIA DOS GENÓTIPOS DO SÍTIO *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2* ENTRE OS GRUPOS BIE+ E BIE-

GENÓTIPOS	BIE+	BIE-
<i>Gln/Gln</i>	19 (55,88%)	51 (50,49%)
<i>Gln/Glu</i>	9 (26,47%)	38 (37,62%)
<i>Gly/Gly</i>	6 (17,65%)	12 (11,89%)
Total	34 (100%)	101 (100%)

O coeficiente de correlação de Spearman do BIE (avaliado pela QMVEF1) com a história de asma foi 0,47 e apresentou significância estatística ($p < 0,01$). As demais variáveis não apresentaram correlação significativa com o BIE+, ou seja, excesso de peso (0,01), CA (0,20), aptidão cardiorrespiratória (-0,004), presença de polimorfismo *Arg16Gly* (-0,01) e *Gln27Glu* (-0,07).

4.3 CARACTERÍSTICAS DO BIE EM INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFISMOS NOS RECEPTORES *ADRB2*

Ao separar os participantes pela presença dos polimorfismos no receptor do gene *ADRB2*, foram excluídos 14 indivíduos para o *Arg16Gly* e 25 para o *Gln27Glu*, por não ser possível determinar o seu genótipo.

A figura 5 apresenta a frequência de BIE positivo e negativo nos pacientes sem (*ArgArg*) e com (*ArgGly*, *GlyGly*) mutação *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. Não foram encontradas diferenças nas proporções entre os grupos com e sem polimorfismo ($\chi^2 = 0,82$ e $p = 0,36$).

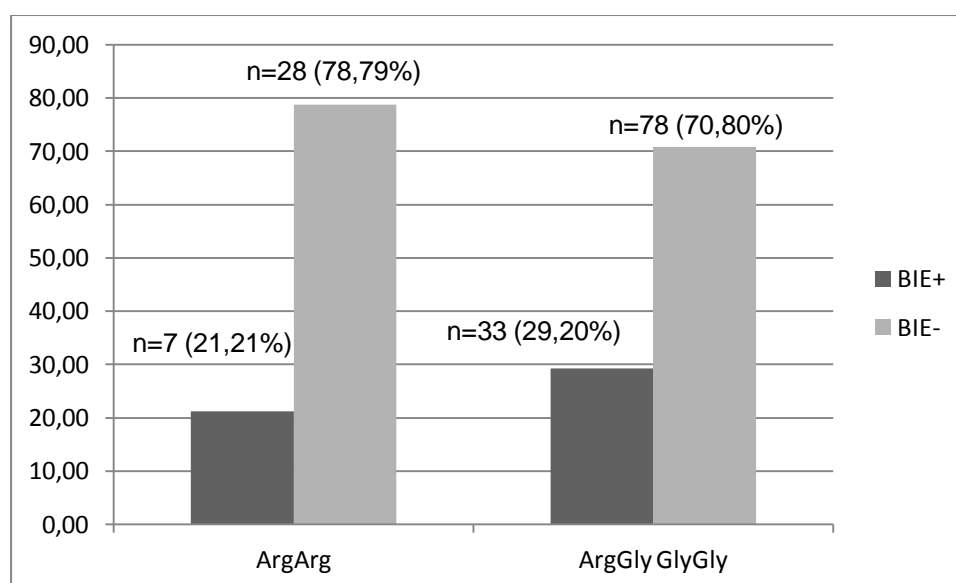


FIGURA 5 - FREQUÊNCIA DE BIE NOS INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFISMO *ARG16GLY* DO GENE *ADRB2*

A frequência de BIE positivo e negativo nos voluntários sem (*GlnGln*) e com (*GlnGlu*, *GluGlu*) mutação *Gln27Glu* do gene *ADRB2* são mostrados no figura 6. Não foram encontradas diferenças nas proporções entre os grupos ($\chi^2=0,29$ e $p=0,58$).

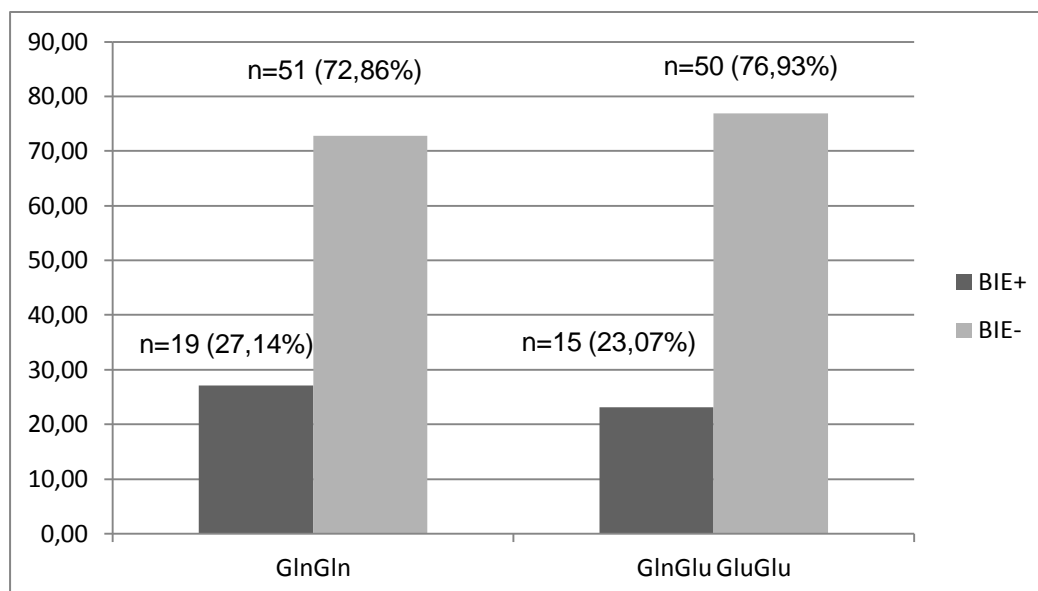


FIGURA 6 - FREQUÊNCIA DE BIE NOS INDIVÍDUOS COM E SEM POLIMORFISMO *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2*

Com esses resultados, destaca-se que não existe diferença de proporção de BIE+ e BIE- entre os grupos e, portanto os dados serão analisados em conjunto, independente da presença de BIE, apenas os indivíduos separados pela presença ou ausência de polimorfismo do gene *ADRB2*.

A tabela 11 apresenta as características antropométricas de ambos os grupos, separados pela presença ou não do polimorfismo *Arg16Gly* do receptor beta 2 do gene *ADRB2*. Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos em relação às variáveis antropométricas.

TABELA 11 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO ARG16GLY

VARIÁVEIS	ArgArg (n=35)	ArgGly GlyGly (n= 111)	t ou U	P
Idade (decimal) ^a	14,15± 1,61	14,23 ± 1,61	1,11	0,13
Massa corporal (kg)	75,68± 18,16	71,40 ± 16,82	1,28	0,20
Estatura (cm)	164,92± 8,52	164,00 ± 9,37	0,51	0,60
IMC (kg/m ²)	27,65± 5,49	26,45 ± 5,33	1,15	0,25
IMC escore-Z ^a	2,10± 1,13	1,79 ± 1,23	-1,53	0,12
CA (cm) ^a	89,10± 15,57	83,89 ± 13,53	-0,92	0,92
VO2 (l/min) ^a	2,95± 0,67	2,71 ± 0,57	-0,58	0,28
VO2 (ml/kg.min)	39,88± 7,84	39,22 ± 8,71	0,19	0,42

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

As características antropométricas de ambos os grupos, separados pela presença ou não da mutação *Gln27Glu* do receptor beta 2 do gene *ADRB2* são mostradas na tabela 12. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

TABELA 12 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO GLN27GLU

VARIÁVEIS	GlnGln (n=70)	GlnGlu GluGlu (n= 65)	t ou U	P
Idade (decimal) ^a	14,31± 1,50	14,24 ± 1,53	-1,49	0,06
Massa corporal (kg) ^a	71,67± 18,17	73,04 ± 15,33	-0,61	0,53
Estatura (cm)	165,61± 8,19	163,65 ± 9,45	1,28	0,20
IMC (kg/m ²) ^a	26,03± 5,68	27,20 ± 4,76	1,53	0,12
IMC escore-Z	1,65± 1,34	2,00 ± 1,07	-1,65	0,10
CA (cm) ^a	84,49± 15,47	85,14 ± 11,82	-0,65	0,51
VO2 (l/min)	2,75± 0,57	2,79 ± 0,73	-0,35	0,72
VO2 (ml/kg.min) ^a	39,49± 8,10	39,07 ± 8,66	-0,24	0,40

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Os valores de média e desvio padrão das variáveis metabólicas dos grupos são exibidas na tabela 13. O grupo usual (*ArgArg*) apresentou menor média de HDL-C em relação ao grupo polimórfico (p=0,04).

TABELA 13 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO *ARG16GLY*

VARIÁVEIS	<i>ArgArg</i> (n=35)	<i>ArgGly</i> <i>GlyGly</i> (n= 111)	t ou U	P
CT (mg/dL)	160,50± 37,62	154,67 ± 29,00	0,84	0,40
HDL-C (mg/dL)	47,99± 9,52	52,44 ± 11,85	-2,02	0,04
LDL-C (mg/dL) ^a	88,92± 26,78	82,64 ± 21,43	-1,03	0,29
TG (mg/dL) ^a	118,15± 64,02	97,43 ± 58,09	-1,81	0,69
Glicose (mg/dL)	87,56± 9,19	86,87 ± 9,09	0,30	0,75
Insulina (μUI/L) ^a	13,63± 9,27	13,48 ± 8,49	0,09	0,92

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

As variáveis metabólicas, quando os indivíduos foram separados pela presença do polimorfismo *Gln27Glu* são mostradas na tabela 14. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos analisados.

TABELA 14 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS, CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO *GLN27GLU*

VARIÁVEIS	<i>GlnGln</i> (n=70)	<i>GlnGlu</i> <i>GluGlu</i> (n= 65)	t ou U	P
CT (mg/dL)	159,59± 32,00	151,86 ± 30,37	1,43	0,15
HDL-C (mg/dL)	52,08± 10,37	51,11 ± 13,00	0,48	0,63
LDL-C (mg/dL)	86,27± 23,55	81,21 ± 21,14	1,31	0,19
TG (mg/dL) ^a	106,36± 55,30	96,69 ± 57,48	-1,39	0,16
Glicose (mg/dL)	87,19± 9,23	86,74 ± 10,12	0,27	0,78
Insulina (μUI/L) ^a	13,16± 8,72	13,28 ± 6,71	0,83	0,40

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

A tabela 15 mostra as características espirométricas dos participantes no pré-exercício, separados pela presença da mutação *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. Os grupos foram semelhantes quanto às variáveis espirométricas no pré-exercício.

TABELA 15 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM POLIMORFISMO *ARG16GLY* DO GENE *ADRB2*

VARIÁVEIS	<i>ArgArg</i> (n=35)	<i>ArgGly</i> <i>GlyGly</i> (n= 111)	t ou U	P
VEF1 (L)	3,45± 0,64	3,26 ± 0,64	1,55	0,12
VEF1 (%predito)	101,41± 21,59	100,32 ± 16,08	0,31	0,75
CVF (L)	4,00± 0,77	3,75 ± 0,80	1,65	0,10
CVF (%predito)	108,49± 13,47	104,33 ± 12,94	1,64	0,10
CEF1 (%)	86,65± 6,55	87,71 ± 8,27	-0,69	0,49

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

A tabela 16 apresenta as características espirométricas dos participantes no pré-exercício, separados pela presença da mutação *Gln27Glu* do gene *ADRB2*. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

TABELA 16 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS COM E SEM POLIMORFISMO *GLN27GLU* DO GENE *ADRB2*

VARIÁVEIS	<i>GlnGln</i> (n=70)	<i>GlnGlu</i> <i>GluGlu</i> (n= 65)	t ou U	p
VEF1 (L)	3,36± 0,60	3,31 ± 0,67	0,48	0,62
VEF1 (%predito)	100,20± 18,08	101,80 ± 17,97	-0,51	0,60
CVF (L)	3,89± 0,77	3,81 ± 0,78	0,60	0,54
CVF (%predito)	105,53± 14,46	106,07 ± 11,67	-0,24	0,81
CEF1 (%)	87,20± 8,09	87,25 ± 6,82	-0,04	0,96

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

Os resultados das comparações dos valores do VEF1 no minuto 5,10 e 15 após o teste de exercício físico, bem como a área acima da curva, dos indivíduos com e sem polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2* são apresentadas na tabela 17. Não se encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com e sem polimorfismo.

TABELA 17 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO ARG16GLY DO GENE ADRB2

VARIÁVEIS	ArgArg (n=35)	ArgGly GlyGly (n= 111)	t ou U	p
VEF1 5min (L)	3,31 ± 0,65	3,07 ± 0,80	1,60	0,24
VEF1 5min (%)	-3,89 ± 8,96	-6,55 ± 12,71	1,15	0,25
VEF1 10min (L)	3,34 ± 0,65	3,10 ± 0,82	1,54	0,12
VEF1 10min (%) ^a	-2,75 ± 10,27	-5,76 ± 12,61	-0,47	0,63
VEF1 15min (L)	3,38 ± 0,64	3,14 ± 0,81	1,53	0,12
VEF1 15min (%)	-1,71 ± 11,11	-4,47 ± 11,55	1,24	0,21
QMVEF1 (%)	-5,03 ± 9,24	-8,17 ± 13,05	-0,47	0,63
AAC ₀₋₁₅ (%.min) ^a	-38,52 ± 122,35	-77,77 ± 152,92	0,34	0,73

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

A tabela 18 apresenta os resultados das comparações dos valores do VEF1 no minuto 5,10 e 15 após o teste de exercício físico, bem como a área acima da curva, dos indivíduos com e sem polimorfismo *Arg16Gly* do gene *ADRB2*. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos usuais e portadores do polimorfismo.

TABELA 18 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO FÍSICO CONFORME A PRESENÇA DO POLIMORFISMO GLN27GLU DO GENE ADRB2

VARIÁVEIS	GlnGln (n=70)	GlnGlu GluGlu (n=65)	t ou U	p
VEF1 5min (L)	3,17 ± 0,70	3,16 ± 0,85	0,12	0,89
VEF1 5min (%) ^a	-5,80 ± 11,07	-5,77 ± 13,20	0,71	0,47
VEF1 10min (L) ^a	3,20 ± 0,72	3,20 ± 0,85	0,23	0,81
VEF1 10min (%) ^a	-4,93 ± 11,24	-4,47 ± 12,78	0,63	0,52
VEF1 15min (L)	3,25 ± 0,72	3,23 ± 0,84	0,12	0,90
VEF1 15min (%) ^a	-3,84 ± 10,70	-3,28 ± 10,99	0,50	0,61
QMVEF1 (%) ^a	-6,92 ± 11,20	-7,51 ± 13,51	0,24	0,80
AAC ₀₋₁₅ (%.min) ^a	-66,99 ± 138,47	-64,11 ± 153,57	-0,52	0,60

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal

4.4 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS, PERFIL LIPÍDICO E ESPIROMETRIA DE REPOUSO E APÓS EXERCÍCIO EM ADOLESCENTES SEPARADOS PELA PRESENÇA DE ASMA E EXCESSO DE PESO

O grupo Asma + Excesso de Peso apresentou 12 indivíduos classificados como sobrepeso e 18 como obesos, o grupo Excesso de Peso 24 foram avaliados como sobrepeso e 65 como obesos, existindo diferença na proporção entre os grupos ($\chi^2=3,81$; $p=0,0509$).

As características antropométricas dos grupos são mostradas na Tabela 19. A variável idade decimal para os grupos Asma + Excesso de peso e Controle se apresentou semelhante, enquanto que foram encontradas diferenças estatísticas entre os outros grupos, sendo que os indivíduos com associação de asma e de excesso de peso foram os que apresentaram menores médias ($p=0,00$).

Com relação à massa corporal, os avaliados com excesso de peso obtiveram maiores valores de média ao comparar com os outros três, assim como o grupo Asma + Excesso de peso ao relacionar com o grupo Asma e com o Controle ($p=0,00$). O grupo Excesso de peso apresentou maiores médias para a variável estatura ao comparar com o grupo Asma + Excesso de peso ($p=0,01$).

Com relação ao VO2 absoluto, os resultados não diferiram entre os quatro grupos ($p=0,10$), enquanto que o grupo Controle apresentou maiores valores de média para o VO2 relativo ($p=0,00$).

As médias do IMC, IMC score-Z e CA são apresentadas no Apêndice C (APÊNDICE C).

TABELA 19 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

VARIÁVEIS	Asma + Excesso de peso (n=30)	Asma (n=6)	Excesso de peso (n=89)	Controle (n=35)	F ou H	p
Idade (decimal) ^a	13,49±1,66 ^{ABC}	15,48±0,46 ^{ADE}	14,24±1,63 ^{BD}	14,56±1,28 ^{CE}	13,64	0,00
Massa corporal (kg) ^a	69,42±13,63 ^{ABC}	55,38±3,72 ^{AD}	80,76±16,55 ^{ADF}	54,10±7,20 ^{CF}	82,12	0,00
Estatura (cm)	159,11±9,55 ^B	166,16±10,38	165,30±8,87 ^B	164,8±9,04	3,68	0,01
VO2 (l/min) ^a	2,75±0,55	2,60±0,79	2,90±0,71	2,54±0,58	6,21	0,10
VO2 (ml/kg.min) ^a	39,14±6,75 ^{ABC}	46,50±11,02 ^{ADE}	36,40±7,67 ^{BDF}	46,52±7,07 ^{CEF}	37,65	0,00

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal ^A – Asma + Excesso de peso ≠ Asma; ^B – Asma + Excesso de peso ≠ Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso ≠ Controle; ^D – Asma ≠ Excesso de peso; ^E – Asma ≠ Controle; ^F – Excesso de peso ≠ Controle

A tabela 20 apresenta a análise de covariância das variáveis antropométricas e da história de asma sobre o BIE. Foi observado influência da variável idade ($p=0,00$) e da história de asma ($p=0,00$).

TABELA 20 – VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS ANTROPOMÉTRICAS E HISTÓRIA DE ASMA SOBRE O BIE

VARIÁVEIS	F	P
Idade (decimal)*	8,60	0,00
Sexo	0,02	0,87
História de asma*	30,68	0,00
IMC (kg/m^2)	1,13	0,28
IMC escore-Z	3,34	0,06
CA (cm)	2,36	0,12
VO2 (l/min)	2,08	0,15
VO2 (ml/kg.min)	1,20	0,27

NOTA: * $p \leq 0,05$

Os resultados referentes às variáveis metabólicas entre os grupos Asma + Excesso de peso, Asma, Excesso de peso e Controle são apresentadas na Tabela 21. Os grupos Asma + Excesso de peso e Excesso de peso apresentaram concentrações mais elevadas na variável insulina ao comparar com os grupos Asma e Controle ($p < 0,01$). Não houve diferenças nas médias de insulinemia para os grupos Asma e Controle e entre o grupo Asma + Excesso de peso e Excesso de peso.

TABELA 21 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

VARIÁVEIS	Asma + Excesso de peso (n=30)	Asma (n=6)	Excesso de peso (n=89)	Controle (n=35)	F ou H	p
CT (mg/dL)	158,22±32,13	162,60±31,91	157,29±31,24	154,09±29,28	0,17	0,91
HDL-C (mg/dL)	50,43±13,44	51,42±14,09	50,95±12,32	53,56±8,66	0,48	0,69
LDL-C (mg/dL)	87,59±25,10	94,63±22,67	84,14±20,19	82,43±25,43	0,62	0,60
TG (mg/dL) ^a	101,10±58,65	70,68±37,54	111,06±67,86	90,59±35,47	2,08	0,55
Glicose (mg/dL)	87,89±9,46	93,38±7,01	86,92±9,04	87,13±9,98	0,93	0,42
Insulina (μUI/L) ^a	13,80±8,71 ^{AC}	8,21±4,44 ^{AD}	15,59±9,19 ^{DF}	8,20±3,77 ^{CF}	29,11	0,00

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal ^A – Asma + Excesso de peso ≠ Asma; ^B – Asma + Excesso de peso ≠ Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso ≠ Controle; ^D – Asma ≠ Excesso de peso; ^E – Asma ≠ Controle; ^F – Excesso de peso ≠ Controle

O efeito isolado das variáveis metabólicas e da história de asma sobre o BIE é apresentado na tabela 22. Foi verificada influência da variável idade ($p=0,01$) e da história de asma ($p=0,00$).

TABELA 22 – VALORES DA ANÁLISE DE COVARIÂNCIA DAS VARIÁVEIS METABÓLICAS E DA HISTÓRIA DE ASMA SOBRE O BIE

VARIÁVEIS	F	P
Idade (decimal)*	6,18	0,01
Sexo	1,81	0,18
História de asma*	21,07	0,00
CT (mg/dL)	0,91	0,34
HDL-C (mg/dL)	1,36	0,24
LDL-C (mg/dL)	0,76	0,38
TG (mg/dL)	1,06	0,30
Glicose (mg/dL)	0,67	0,41
Insulina (μ UI/L)	0,10	0,74

NOTA: * $p \leq 0,05$

A Tabela 23 apresenta as médias e desvios-padrão das variáveis espirométricas no pré-exercício entre os grupos. A variável VEF1 (L) se apresentou com média menor no grupo com associação de asma e excesso de peso ao comparar com os grupos Excesso de peso e Controle ($p=0,01$), o VEF1 (% do predito) foi estatisticamente semelhante entre os grupos ($p=0,06$). A variável CVF (L) foi estatisticamente menor no grupo Excesso de peso ($p=0,04$), a mesma variável analisada pelo % do predito foi semelhante entre os indivíduos com associação de asma e excesso de peso e só asmáticos e diferente entre os outros grupos ($p=0,04$). O CEF1 foi estatisticamente mais elevado no grupo Controle ao comparar com o grupo Asma + Excesso de peso e Excesso de peso ($p=0,00$).

TABELA 23 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DAS VARIÁVEIS ESPIROMÉTRICAS NO PRÉ-EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

VARIÁVEIS	Asma + Excesso de peso (n=30)	Asma (n=6)	Excesso de peso (n=89)	Controle (n=35)	F ou H	p
VEF1 (L)	2,94±0,67 ^{BC}	3,27±0,54	3,37±0,67 ^B	3,38±0,58 ^C	3,52	0,01
VEF1 (% predito) ^a	97,36±13,71	96,15±6,65	102,59±13,78	102,18±10,93	7,18	0,06
CVF (L)	3,47±0,76 ^B	3,87±0,83	3,94±0,82 ^B	3,69±0,78	2,68	0,04
CVF (% predito) ^a	105,76±12,47 ^{BC}	104,57±9,59 ^{DE}	106,62±13,05 ^{BDF}	100,21±13,67 ^{CEF}	8,24	0,04
CEF1 (%)	84,46±7,06 ^C	84,83±5,26	85,55±7,27 ^F	92,45±9,11 ^{CF}	8,28	0,00

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal ^A – Asma + Excesso de peso ≠ Asma; ^B – Asma + Excesso de peso ≠ Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso ≠ Controle; ^D – Asma ≠ Excesso de peso; ^E – Asma ≠ Controle; ^F – Excesso de peso ≠ Controle

A Tabela 24 apresenta as médias e desvios-padrão do comportamento do VEF1 e da AAC₀₋₁₅ após o teste de exercício físico entre os grupos. O VEF1 (L) no minuto 5, 10 e 15 após o teste apresentou menor volume no grupo Asma + Excesso de peso ao comparar com os grupos Excesso de peso e Controle ($p=0,00$), sem diferenças para o grupo Asma.

A queda percentual do VEF1 no quinto minuto após o teste foi semelhante entre os grupos Asma + Excesso de peso e Asma e menores no grupo Excesso de peso e Controle ($p=0,00$). Após o décimo minuto a queda do grupo Asma + Excesso de peso continuou maior ao comparar com o grupo Excesso de peso e com o Controle, o grupo Asma obteve maiores quedas ao comparar com o grupo Excesso de peso ($p=0,00$), entretanto não foram observadas diferenças estatísticas em relação ao Controle, a queda no grupo Excesso de peso e Controle foi semelhante. Após 15 minutos, o grupo Asma + Excesso de peso manteve média semelhante ao grupo Asma, bem como maiores valores de queda ao comprar com o grupo Excesso de peso e Controle ($p=0,00$), o grupo Asma e Controle foram semelhantes e o grupo Excesso de peso e Controle também.

A queda das variáveis QMVEF1 e AAC₀₋₁₅ foram maiores entre os grupos Asma + Excesso e Asma ao comparar com os grupos Excesso de peso e Controle ($p=0,00$). Não foram encontradas diferenças significativas ao relacionar o grupo Asma + Excesso de peso e Asma, bem como ao comparar o grupo Excesso de peso e Controle.

TABELA 24 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO COMPORTAMENTO DO VEF1 E DA ÁREA ACIMA DA CURVA APÓS O TESTE DE EXERCÍCIO ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

VARIÁVEIS	Asma + Excesso de peso (n=30)	Asma (n=6)	Excesso de peso (n=89)	Controle (n=35)	F ou H	p
VEF1 5min (L)	2,52±0,98 ^{BC}	2,60±0,40	3,30±0,70 ^B	3,22±0,70 ^C	9,45	0,00
VEF1 5min (%)	-16,42±20,48 ^{BC}	-19,57±14,07 ^{DE}	-2,05±6,26 ^{BD}	-5,08±8,80 ^{CE}	15,61	0,00
VEF1 10min (L)	2,50±0,97 ^{BC}	2,72±0,33	3,33±0,72 ^B	3,25±0,65 ^C	9,56	0,00
VEF1 10min (%)	-16,21±20,40 ^{BC}	-15,79±12,14 ^D	-1,32±7,23 ^{BD}	-4,31±9,53 ^C	14,20	0,00
VEF1 15min (L)	2,64±0,97 ^{BC}	2,89±0,23	3,34±0,73 ^B	3,29±0,69 ^C	6,79	0,00
VEF1 15min (%)	-12,14±18,31 ^{BC}	-10,18±11,97	-1,16±7,97 ^F	-3,20±9,33 ^C	8,00	0,00
QMVEF1 (%) ^a	-18,20±20,98 ^{BC}	-20,20±14,15 ^{DE}	-3,65±6,45 ^{BD}	-6,34±9,16 ^{CE}	20,53	0,00
AAC ₀₋₁₅ (%.min) ^a	-197,46±246,72 ^{BC}	-202,33±154,68 ^{DE}	-22,85±84,20 ^{BD}	-55,49±112,49 ^{CE}	20,82	0,00

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal ^A – Asma + Excesso de peso ≠ Asma; ^B – Asma + Excesso de peso ≠ Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso ≠ Controle; ^D – Asma ≠ Excesso de peso; ^E – Asma ≠ Controle; ^F – Excesso de peso ≠ Controle

A figura 7 apresenta a frequência de BIE positivo e negativo nos grupos. Os grupos Asma + Excesso de peso e Asma apresentaram a mesma proporção de BIE+ ($p=0,18$) e maiores do que os grupos Excesso de peso e Controle. O grupo Excesso de peso + Asma apresentou maior frequência de BIE + em relação ao grupo Excesso de peso ($\chi^2=16,82$; $p=0,0001$) e Controle ($\chi^2=4,12$; $p=0,04$). Os indivíduos asmáticos apresentaram maior proporção de BIE+ ao relacionar com o grupo Excesso de Peso ($p=0,001$) e Controle ($p=0,01$). Não foram encontradas diferenças entre os grupos Excesso de peso e Controle ($\chi^2=2,65$; $p=0,10$).

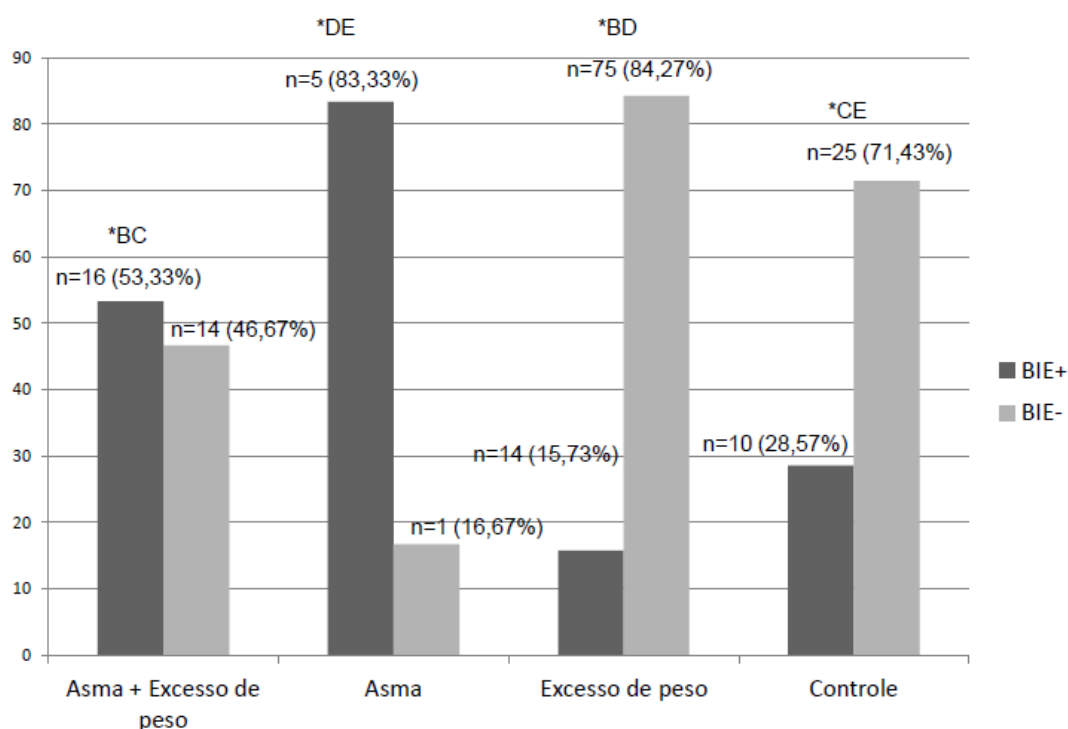


FIGURA 7 – FREQUENCIA DE BIE ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE. NOTA: * $p<0,05$; ^A – Asma + Excesso de peso \neq Asma; ^B – Asma + Excesso de peso \neq Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso \neq Controle; ^D – Asma \neq Excesso de peso; ^E – Asma \neq Controle; ^F – Excesso de peso \neq Controle

A figura 8 demonstra o comportamento do percentual de queda do VEF1, no basal e após 5, 10 e 15 minutos após o teste, cujo eixo Y encontram-se os percentuais de queda.

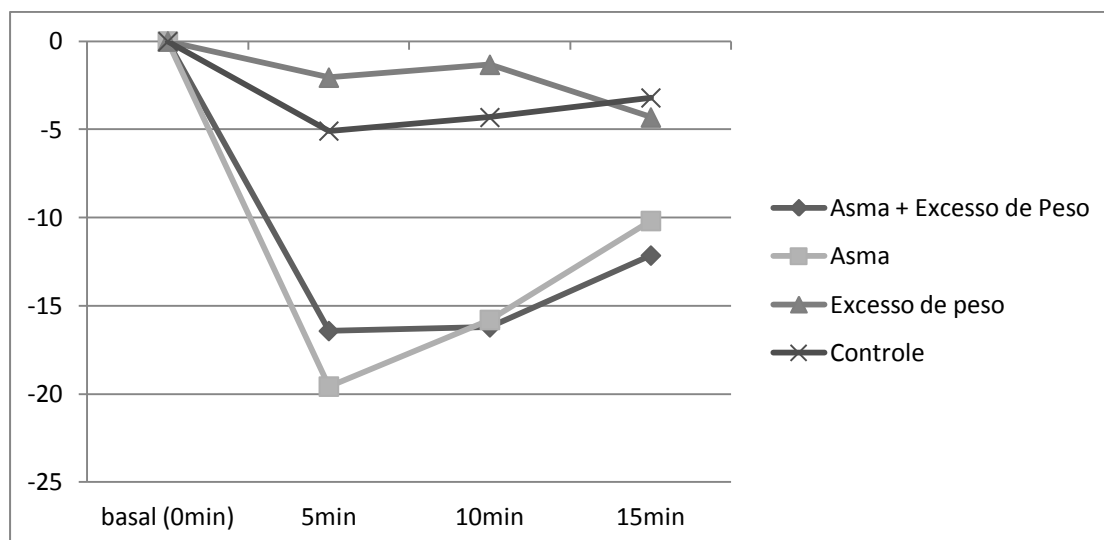


FIGURA 8 – COMPORTAMENTO DO PERCENTUAL DE QUEDA DO VEF1 ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE.

5 DISCUSSÃO

Este estudo investigou os fatores de risco associados ao desencadeamento do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE) em adolescentes, de forma a avaliar o impacto destes fatores, pois o desencadeamento do BIE é fator limitante à prática de exercícios físicos, quando indivíduos mais suscetíveis realizam atividade física sem a orientação adequada. Estudos apontam que o histórico de asma (OSTROM *et al.*, 2013), a presença de obesidade (ÜLGER *et al.*, 2006) e a baixa aptidão cardiorrespiratória (BABA *et al.*, 1997) são fatores de risco para o desencadeamento de BIE. Além disso, os polimorfismos nos receptores adrenérgicos beta 2 (*ADRB2*), podem provocar redução na resposta à medicação broncodilatadora (SAYERS, 2013), o que alteraria na prevenção do BIE.

Nesta pesquisa, os indivíduos caracterizados como BIE positivo apresentaram menor mediana para a variável idade e menor média para massa corporal, estatura e consumo máximo de oxigênio absoluto ao comparar com o grupo BIE-. Ao avaliar o efeito isolado dessas variáveis no BIE se observou influência apenas na idade decimal, o que corrobora com estudo realizado por Viložni *et al.* (2009) justificada pela maior facilidade de indivíduos mais jovens desencadearem BIE, principalmente por apresentarem menor calibre das vias aéreas (VILOZNI *et al.*, 2009). As diferenças na média da massa corporal e da estatura se justificam pela diferença na média de idade, os indivíduos mais velhos tendem a apresentar desenvolvimento maturacional mais avançado e por consequência maior massa óssea, massa magra e massa gorda (FRIGNANI *et al.*, 2014; FUKUNAGA *et al.*, 2013). Com relação ao VO₂máx, pesquisas mostraram que o VO₂máx absoluto está relacionado com maior massa corporal (GEITHNER *et al.*, 2004), o que explica o grupo BIE- apresentar maiores valores nessa variável e não terem sido encontradas diferenças estatisticamente significativas no VO₂máx relativo.

As variáveis relacionadas ao perfil lipídico mostraram que o grupo BIE+ possui maior média de LDL-C e menor para o HDL-C, uma explicação para essas diferenças pode ser pela maior frequência de asma no grupo BIE+ ao comparar com o BIE-, pois estudos realizados em adolescentes encontraram associações inversas entre a asma e os níveis de HDL-C, sendo que os indivíduos asmáticos possuem níveis mais baixos dessa lipoproteína, o que pode estar relacionado com o efeito anti-inflamatório dessa lipoproteína (YIALLOUROS *et al.*, 2014; YIALLOUROS *et al.*, 2012). Enquanto que, em adultos asmáticos, pesquisa mostrou que os níveis de LDL-C podem ser maiores nessa população (SCICHILONE *et al.*, 2013). Outro fator que pode estar associado às concentrações das lipoproteínas é a menor prática de atividade física regular (ANDRADE *et al.*, 2014), em geral associada ao diagnóstico da asma (WELSH, KEMP & ROBERTS, 2005). Ao avaliar o efeito isolado das variáveis metabólicas no BIE não se observou influência no BIE, apenas na idade decimal, o que pode sugerir influência da idade nessas diferenças, o que corrobora com estudo com 86 indivíduos, com idade variando entre 25 e 76 anos, que observou correlação entre o HDL-C e a idade (AZEVEDO, 2007).

As variáveis espirométricas em repouso se mostraram menores no grupo BIE+, com exceção a CVF (% do predito) que foi semelhante estatisticamente entre os grupos. As variáveis VEF1 e CVF em litros podem ser explicadas pela diferença de estatura e de idade entre os grupos, pois a função pulmonar é influenciada tanto pela idade quanto pela estatura (VOGT *et al.*, 2014). Enquanto que as diferenças estatísticas nas variáveis descritas por percentual do predito (VEF1 e CEF1) diferiram dos resultados publicados anteriormente e que não encontraram essas diferenças. Ülger *et al.* (2006) compararam obesos e não obesos e não obtiveram diferenças nessas variáveis no momento basal. Outras pesquisas com adolescentes obesos e asmáticos não apresentou diferenças no VEF1 (% predito) no pré-exercício (LOPES *et al.*, 2009; LOPES, ROSARIO & LEITE, 2010). Em adolescentes com rinite, com média de idade de 12 anos, também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nessas variáveis antes do teste de exercício físico (RAKKHONG *et al.*, 2011). Entretanto, nestas pesquisas os

indivíduos apresentaram idades semelhantes, variável que diferiu no presente estudo entre os grupos.

Ao analisar os resultados no pós-teste de broncoprovocação por exercício, devido à característica da divisão dos grupos, os integrantes do grupo BIE+ apresentaram maiores quedas percentuais do VEF1, nos três momentos após o teste, na queda máxima dessa variável, bem como na AAC₀₋₁₅. Resultado que era esperado por fazer parte da caracterização dos dois grupos.

Neste estudo, o grupo BIE+ apresentou maior proporção de história de asma ao comparar com o grupo BIE-, o que confirma a hipótese 1, sendo a frequência encontrada de 46,66% dos avaliados. Esses resultados corroboram com pesquisas anteriores, Anthracopoulos *et al.* (2012) encontraram em 65 indivíduos asmáticos uma frequência de 50,8%, enquanto que Cassol *et al.* (2004) encontraram essas características em 65% dos avaliados. Essas frequências encontradas estão acima dos 33,9% sugerida por Ostrom *et al.* (2011), entretanto está dentro da margem que varia entre 40% e 90%, indicada em uma revisão realizada por Wanrooij *et al.* (2012). Uma justificativa para a relação entre o BIE e a asma é pela intensidade da inflamação celular nas vias aéreas, ocasionada pela formação de eicosanoides inflamatórios (HALLSTRAND *et al.*, 2013b) e esse aumento inflamatório pode sensibilizar as vias aéreas nesses indivíduos (NIIMI *et al.*, 2003). Além disso, o exercício é considerado fator de risco para o desenvolvimento de crises de asma, em função da hiperventilação acentuada que promove a degranulação dos mastócitos com liberação de histamina (ANDERSON, 2011) e aumento da osmolaridade das vias aéreas pela perda hídrica (ANDERSON & DAVISKAS, 2000), resposta que é mais acentuada em asmáticos pela hiperresponsividade das vias aéreas em relação aos não asmáticos (PAPAIWANNOU *et al.*, 2014).

Com relação ao excesso de peso, esta pesquisa não evidenciou diferenças estatisticamente significativas na frequência entre o grupo BIE+ (66,66%) e BIE- (77,39%) o que nega a hipótese 2. Resultados semelhantes

a estudo brasileiro realizado por Silva *et al.* (2012) que obteve frequência em torno de 65%.

A frequência de CA elevada não foi diferente entre os grupos BIE+ e BIE-, resultados que diferem do esperado na hipótese 3, pois o excesso de gordura na região central influencia negativamente na função pulmonar, tanto por aspectos mecânicos quanto inflamatórios (ZAMMIT *et al.*, 2010). Porém, o BIE é distúrbio respiratório que pode ocorrer após atividades físicas intensas (PARSONS, 2014) podendo influenciar, quem sofre dessa alteração, a um estilo de vida sedentário (ANTHRACOPOULOS *et al.*, 2012). Pesquisas sugerem que além da asma (PARSONS, 2014), obesidade e obesidade visceral (ÜLGER *et al.*, 2006), a baixa aptidão física (BABA *et al.*, 1997) também pode influenciar no desencadeamento do BIE.

O grupo BIE+ apresentou menor frequência de aptidão cardiorrespiratória inadequada ao comparar com o grupo BIE-, sendo que este resultado rejeita a hipótese 4. Entretanto, autores referem que os indivíduos com broncoconstrição após o exercício tendem a participar menos de atividades físicas (OLIVEIRA & LEITE, 2007), além de serem mais sedentários (ANTHRACOPOULOS *et al.*, 2012) e apresentarem menores valores de VO₂ pico ao comparar com indivíduos que não apresentam BIE. Entretanto, indivíduos asmáticos que controlam e tratam bem a doença tendem a não ter as mesmas limitações ao exercício que os indivíduos que não tratam (FANELLI *et al.*, 2007), o que pode sugerir que os avaliados com BIE+ possam conhecer bem os sintomas característicos do BIE, todavia são necessários novos estudos para melhor elucidar esses achados.

Não foram encontrados estudos anteriores que avaliaram a frequência dos polimorfismos no gene *ADRB2* em indivíduos com e sem BIE. Nesta pesquisa, o grupo BIE+ apresentou frequência de 62,5% para o alelo *Gly16* e 30,70% para o alelo *Glu27*, entretanto não se observou diferenças entre os grupos BIE+ e BIE- ($\chi^2=2,87$; $p=0,08$) e ($\chi^2=0,001$; $p=0,97$). A frequência do alelo glicina foi maior do que estudos anteriores em asmáticos, pois Paiva *et al.* (2014) encontraram esse alelo em 46,6% dos asmáticos, enquanto que 52,2% em estudo realizado por Karam *et al.* (2013) e em 55% em pesquisa

realizada por Al-Rubaish (2011) o que sugere que esse alelo pode estar mais associado ao BIE do que a asma. Enquanto que em relação ao alelo ácido glutâmico na posição 27 mostrou-se semelhante entre os estudos exceto no estudo de Al-Rubaish (2011) cuja frequência alélica foi de 68,8%, talvez essa diferença possa ser explicada pelas diferentes etnias dos estudos.

Neste estudo, foi encontrada correlação moderada entre o BIE e a asma ($p=0,47$; $p<0,01$), esses resultados diferem de estudo publicado recentemente, realizado por Cichalewski *et al.* (2015) que, em 557 adolescentes de ambos os sexos e com idade entre 13 e 16 anos, os autores não encontram associação entre o BIE e a idade, sexo, IMC, asma e o uso de corticoides inalatórios. Entretanto, essa diferença pode ser explicada pela forma como os autores realizaram o diagnóstico do BIE, que foi avaliado, com queda de 10% do VEF1, por espirometria logo após 45 minutos de aula de educação física e não pelo teste de exercício físico padronizado, o que pode minimizar o diagnóstico de BIE, pois o tempo da espirometria após 45 minutos pode englobar o período refratário, situação que pode normalizar os valores da espirometria.

Neste estudo, a proporção de indivíduos portadores de polimorfismo *Arg16Gly* foi semelhante ao grupo usual, tanto para as características antropométricas, espirométricas (no pré-exercício e no pós-exercício físico) e perfil lipídico, com exceção do HDL-C que foi menor no grupo usual. Os resultados dos valores espirométricos no período basal corroboram com os encontrados por Bonini *et al.* (2013) que em 26 sujeitos com BIE, de ambos os sexos, com idade média de 26 anos e separados pelo genótipo *Arg16Arg* e *Gly16Gly* que apresentaram semelhanças nessas variáveis. Enquanto que em relação às concentrações de HDL-C, o grupo usual apresentou menores valores de HDL-C resultados diferentes foram descritos por Park, Shin & Lee (2008), cujos autores não encontraram diferenças nessa variável em 134 adolescentes sul coreanas com média de 13 anos, essa diferença pode ser explicada, conforme os autores coreanos, por maior suscetibilidade genética ocasionada por fatores ambientais, origem étnica dos indivíduos ou outros

possíveis fatores de confusão, sendo necessárias novas pesquisas que investiguem essas diferenças.

Com relação ao polimorfismo *Gln27Glu*, as médias para as variáveis antropométricas, metabólicas e espirométricas, tanto no pré quanto no pós-teste de exercício físico, analisadas foram semelhantes entre os grupos com e sem polimorfismo. Os achados, relacionados às variáveis metabólicas, são diferentes aos sugeridos em meta-análise realizada por Zhang, Wu & Yu (2014), em que os autores associaram este polimorfismo à obesidade, devido a sua relação na função lipolítica (LARGE *et al.*, 1997) e não a alterações nas vias respiratórias, o que não foi observado nesse estudo. Portanto, resultados diferem do esperado na hipótese 5, o que provoca a rejeição da mesma.

Nesta pesquisa, os avaliados caracterizados como com presença de asma e excesso de peso apresentaram menor média de idade e menor estatura, essas diferenças impossibilitam, assim como na divisão nos grupos BIE+ e BIE-, comparar as variáveis espirométricas em litros. Analisando as médias descritas em % do predito, no basal, não se encontraram diferenças entre os grupos. Na variável VEF1 analisada pelo percentual do predito, a qual foi semelhante entre os grupos ($p=0,06$), este achado corrobora com estudos publicados anteriormente e que compararam adolescentes asmáticos obesos e não obesos (LOPES, ROSARIO & LEITE 2010; LOPES *et al.*, 2009). A variável CEF1 estava normal em todos os grupos, o que permitiu a realização do teste de broncoprovocação. O CEF1 foi semelhante entre os grupos Asma + Excesso de peso, Asma e Excesso de peso. Entretanto, o grupo controle apresentou maiores percentuais ao ser comparado com os outros três grupos, talvez justificado pela ausência de fator limitante ao fluxo aéreo no grupo controle (excesso de peso e/ou asma).

Estudo anterior mostrou influencia negativa do excesso de peso na função pulmonar em adolescentes (FARIA *et al.*, 2014) e da asma (STRUNK *et al.*, 2006), esperava-se que a associação de ambas as doenças piorasse esses parâmetros pela associação da asma e da obesidade aumentar os níveis de marcadores inflamatórios (GROTTA *et al.*, 2013) e pela obesidade, em adultos, diminuir a força da musculatura inspiratória (CHLIF *et al.*, 2007).

Entretanto, por se tratar de adolescentes, o tempo de exposição à asma e ao excesso de peso pode ter sido insuficiente para trazer os efeitos negativos esperados (LITONJUA & GOLD, 2008).

No pós-exercício, neste estudo, não foram encontradas diferenças na QMVEF1 e na AAC₀₋₁₅ entre os grupos Asma + Excesso de peso e Asma, o que nega a hipótese 6, esses resultados são diferentes dos encontrados por Lopes, Rosario & Leite, (2010) e Lopes *et al.* (2009), que observaram maior QMVEF1 e AAC nos indivíduos com associação da asma e excesso de peso. Entretanto, nesses estudos foram mensurados os valores espirométricos até 30 minutos após o teste de broncoprovocação com exercício, o que pode explicar as diferenças entre os resultados desses estudos e esta pesquisa. A avaliação em 30 minutos desses estudos permitiu tempo maior de observação da função pulmonar, sendo que o tempo de recuperação foi a maior diferença entre asmáticos e o grupo de asmáticos obesos, pois esse último grupo apresentou maior tempo para recuperar os valores espirométricos do pré-exercício (LOPES *et al.*, 2009; LOPES, ROSARIO & LEITE, 2010).

Com relação à frequência de BIE positivo, não foram encontradas diferenças entre os grupos Asma + Excesso de peso e Asma, o que corrobora com os achados de Lopes, Rosario & Leite (2010) e Lopes *et al.* (2009), o que sugere que a presença de asma é mais relevante do que a presença de excesso de peso em relação a frequência de BIE.

As variáveis metabólicas não diferiram entre os grupos, com exceção da insulina, que apresentou médias mais elevadas no grupo Excesso de peso e no grupo Asma + Excesso de peso, pois o acúmulo de tecido adiposo tende a influenciar no perfil lipídico e glicêmico. Estudo realizado por Leite *et al.* (2009) encontrou maiores concentrações plasmáticas de insulina, TG e menores médias de HDL-C nos adolescentes obesos em relação aos não obesos. A pesquisa desenvolvida por Leite *et al.* (2009) dividiu os grupos somente pela presença ou ausência de obesidade, o que pode explicar essa diferença. Neste estudo, a presença ou não de asma não alterou o perfil metabólico desses indivíduos e sim o acúmulo de tecido adiposo,

corroborando com o estudo de Leite *et al.* (2009), destacando que o excesso de peso é o maior responsável pelas alterações metabólicas.

Este estudo possui como principal ponto positivo a novidade de relacionar à genética e o BIE, o que está na vanguarda das pesquisas com broncoprovocação por exercício. No caso, a frequência dos polimorfismos do gene *ADRB2* e BIE ainda não foi visto em nenhuma pesquisa anterior. Entretanto, os achados devem ser interpretados com cautela devido a algumas limitações como a sua característica transversal, que impede observar relação de causa e efeito entre as variáveis e o baixo número de participantes para a análise genética, o que por consequência pode ter levado a erro do tipo II. Sugere-se para novos estudos controlar as limitações citadas, realizar a espirometria com maior tempo de acompanhamento pós-teste para avaliar a recuperação dos indivíduos que apresentarem BIE.

6 CONCLUSÕES

Este estudo objetivou avaliar os fatores de risco associados ao desencadeamento do broncoespasmo induzido pelo exercício (BIE). Concluiu-se que, os indivíduos com BIE positivo apresentaram maior frequência de história de asma e menor de aptidão cardiorrespiratória inadequada em relação aos BIE negativos. Além disso, a variável idade influenciou, de forma isolada, o BIE.

Na presente pesquisa, o índice de massa corporal e a circunferência abdominal, não evidenciaram diferenças no comportamento espirométrico no repouso e após exercício físico padronizado para avaliação do BIE, considerando adolescentes classificados como excesso de peso em relação aos eutróficos.

Não houve evidências, neste estudo, que os polimorfismos do gene *ADRB2* possam ser considerados como fatores de risco para o desencadeamento do BIE em adolescentes. Entretanto, indivíduos portadores do alelo *Gly16* apresentaram tendência estatística para manifestar o BIE, além de apresentarem maiores médias de HDL-C ao comparar com o grupo usual.

Portanto, os fatores mais importantes para a ocorrência do BIE foram a história de asma e a idade mais precoce. A presença do excesso de peso associado à asma, não influenciou na intensidade, gravidade e tempo de recuperação do BIE. Sugerem-se mais estudos na área do BIE para melhor elucidar os fatores de risco associados ao seu desencadeamento, de forma a possibilitar o manejo preventivo das dificuldades pulmonares durante e após atividades físicas, otimizando que crianças e adolescentes pratiquem exercícios físicos regulares como terapêutica para asma e obesidade.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, S.P.H.; MATHIE, A.; PETERS, J.A. Guide to receptors and channels (GRAC), 5th edition. **British Journal of Pharmacology**, v. 164, p.101-103, 2011.

AL-RUBAISH A.M. Association of beta(2)-adrenergic receptor gene polymorphisms and nocturnal asthma in Saudi patients. **Annals of Thoracic Medicine**, v.6, n. 2, p. 66-9, 2011.

ANDERSON, S.D. Exercise-induced bronchoconstriction in the 21st century. **The Journal of the American Osteopathic Association**, v.111, n.11, p.1-8, 2011.

ANDERSON, S.D. The prevention of exercise-induced bronchoconstriction: what are the options? **Expert Review of Respiratory Medicine**. v.6, n.4, p. 355-357, 2012.

ANDERSON, S.D.; DAVISKAS, E. The mechanism of exercise-induced asthma is.... **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 106, n.3, p. 453-459, 2000.

ANDERSON, S.D.; KIPPELEN, P. Assessment of EIB: What you need to know to optimize test results. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.33, p. 363-380, 2013.

ANGELI, C.B.; KIMURA, L.; AURICCHIO, M.T.; VICENTE, J.P.; MATTEVI, V.S.; ZEMBRZUSKI, V.M.; HUTZ, M.H.; PEREIRA, A.C.; PEREIRA, T.V.; MINGRONI-NETTO, R.C. Multilocus analyses of seven candidate genes suggest interacting pathways for obesity-related traits in Brazilian populations. **Obesity**, v.19, p. 1244-1251, 2011.

ANDRADE, S.; OCHOA-AVILÉS, A.; LACHAT, C.; ESCOBAR, P. VERSTRAETEN, R.; VAN CAMP, J.; DONOSO, S.; ROJAS, R.; CARDON, G.; KOLSTEREN, P. Physical fitness among urban and rural Ecuadorian adolescents and its association with blood lipids: a cross sectional study. **BMC Pediatrics**, v.14, n.106, 2014.

ANTHRACOPOULOS, M.B.; FOUZAS, S.; PAPADOPOULOS, M.; ANTONOGEORGOS, G.; PAPADIMITRIOU, A.; PANAGIOTAKOS, D.B.; NICOLAIDOU, P.; PRIFTIS, K.N. Physical activity and exercise-induced bronchoconstriction in Greek schoolchildren. **Pediatric Pulmonology**, v.47, p.1080-1087, 2012.

ANTONELLI, A.; TORCHIO, R.; BERTOLACCINI, L.; TERZI, A.; ROLFO, F.; AGOSTONI, P.; GULOTTA, C.; BRUSASCO, V.; PELLEGRINO, R. Contribution of β 2-adrenergic receptors to exercise-induced bronchodilatation in healthy humans. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, n.184, p.55-59, 2012.

ASHER, M.I.; KEIL, U.; ANDERSON, H.R.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.A.; PEARCE, N.; SIBBALD, B.; STEWART, A.W.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.K.; WILLIAMS, H.C. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v.8, p.483, 1995.

ATALA, M.M., CONSOLIM-COLOMBO, F.M. Influência dos polimorfismos dos genes dos receptores b-adrenérgicos na regulação cardiovascular e no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 14, n. 4, p. 258-64, 2007.

AZEVEDO, C.H.M. **Capacidade da Lipoproteína de Alta Densidade (HDL) de receber lipídeos em diferentes faixas etárias: um estudo *in vitro* utilizando uma lipoproteína artificial**. Tese de doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, São Paulo, 2007.

BABA, R.; NAGASHIMA, M.; TAUCHI, N.; NISHIBATA, K.; KONDO, T. Cardiorespiratory response to exercise in patients with exercise-induced bronchial obstruction. **The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness**. v.37, n.3, p.182-186, 1997.

BANERJEE, J.; ROY, A.; SINGHAMAHAPATRA, A.; DEY, P.K.; GHOSAL, A.; DAS, D. Association of body mass index (BMI) with lung function parameters in non-asthmatics identified by spirometric protocols. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v.8, n. 2, p.12-14, 2014.

BAUMAN, A.E.; REIS, R.S.; SALLIS, J.F.; WELLS, J.C.; LOSS, R.J.F.; MARTIN, B.W. Correlates of physical activity: why are some people physically active and others not?. **Lancet**, v. 380, p.258-271, 2012.

BEUTHER, D.A.; WEISS, S. T.; SUTHERLAND, E.R. Obesity and asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.174, p.112-119, 2006.

BHOWMIK, D.; TIWARI, S.C. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. **The Indian Journal of Nephrology**, v.18, p. 167-174.

BLAKE, K.; CURY, J.D.; HOSSAIN, J.; TANTISIRA, K.; WANG, J.; MOUGEY, E.; LIMA, J. Methacholine PC₂₀ in African Americans and whites with asthma with homozygous genotypes at *ADRB2* codon 16. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, n.26, p.342-347, 2013.

BONINI, M. Beta-2 agonists for exercise-induced bronchoconstriction in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v.15, p.42-44, 2014.

BONINI, M.; PERMAUL, P.; KULKARNI, T.; KAZANI, S.; SEGAL, A.; SORKNESS, C.A.; WECHSLER, M.E.; ISRAEL, E. Loss of salmeterol bronchoprotection against in relation to *ADRB2* Arg16Gly polymorphism and exhaled nitric oxide. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n.12, p.1407-1412, 2013.

BRAITHWAITE, I.; STEWART, A.W.; HANCOX, R.J.; BEASLEY, R.; MURPHY, R.; MITCHELL, E.A. The worldwide association between television viewing and obesity in children and adolescents: cross sectional study. **PLOS One**, v.8, n.9, p.1-8, 2013.

CAILLAUD, D.; HORO, K.; BAIZ, N.; BANERJEE, S.; CHARPIN, D.; LAVAUD, F.; BLAY, F.; RAHERISON, C.; ANNESI-MAESANO, I. Exercise-induced bronchospasm related to different phenotypes of rhinitis without asthma in primary schoolchildren: the French Six Cities Study. **Clinical & Experimental Allergy**, v.44, p.858-866, 2014.

CARROL, C.L.; STOLTZ, P.; SCHRAMM, C.M.; ZUCKER, A.R. $\beta 2$ adrenergic receptor polymorphisms affect response to treatment in children with severe asthma exacerbations. **Chest**, v. 135, p.1186-1192, 2009.

CASSOL, V.E.; TREVISAN, M.E.; MORAES, E.Z.C.; PORTELA, L.O.C.; BARRETO, S.S.M. Broncoespasmo induzido pelo exercício em crianças e adolescentes com diagnóstico de asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.30, n.2, p.102-108, 2004.

CICHALEWSKI, L.; MAJAK, P.; JERZYNSKA, J.; STELMACH, W.; KACZMAREK, A.; MALEWSKA, K.; SMEJDDA, K.; STELMACH, I. Prevalence of exercise-induced cough in schoolchildren: A pilot study. **Allergy and Asthma Proceedings**, v.36, p.65-69, 2015.

CHLIF, M.; KEOCHKERIAN, D.; FEKI, Y.; VAIDIE, A.; CHOQUET, D.; AHMAIDI, S. Inspiratory muscle activity during incremental exercise in obese men. **International Journal of Obesity**, v.31, p.1456-1463, 2007.

CHOU, Y.; TSAI, C.; LEE, Y.; PEI, J. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with adolescent obesity in Taiwan. **Pediatrics International**, v. 54, p.111-116, 2012.

CONTOPOULOS-IOANNIDIS, D.G.; MANOLI, E.N. & IOANNIDIS, J.P.A. Meta-analysis of the association of $\beta 2$ -adrenergic receptor polymorphisms with asthma phenotypes. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115, n.5, p.963-972, 2005.

DAGHESTANI, M.H.; WARSY, A.; DAGHESTANI, M.H.; AL-ODAIB, A.N.; ELDALI, A.; AL-EISA, N.A.; OMER, S.A.; HASSAN, Z.K. Arginine 16 Glycine polymorphism in $\beta 2$ -adrenergic receptor gene is associated with obesity, hyperlipidemia, hyperleptinemia, and insulin resistance in Saudis. **International Journal of Endocrinology**, v.2012, 2012.

D'AMATO, M.; VITIANI, L.R.; PETRELLI, G.; FERRIGNO, L.; PIETRO, A.; TREZZA, R.; MATRICARDI, P.M. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with $\beta 2$ -adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. A population study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 158, p.1968-1973, 1998.

DAHLMAN, I.; ARNER, P. Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. **International Journal of Obesity**, v.31, p.1629-1641, 2007.

DANCEY, C.; REIDY, J. Estatística Sem Matemática para Psicologia: Usando SPSS para Windows. Porto Alegre, Artmed, 2006.

DANTAS, F.M.N.A.; CORREIA JUNIOR, M.A.V.; SILVA, A.R.; PEIXOTO, D.M.; SARINHO, E.S.C.; RIZZO, J.A. Mothers impose physical activity restrictions on their asthmatic children and adolescents: an analytical cross-sectional study. **BMC Public Health**, v. 14, n.287, p.1-7, 2014.

DIMITRAKAKI, V.; PORPODIS, K.; BEBETSOS, E.; ZAROGOULIDIS, P.; PAPAIWANNOU, A.; TSIODA, T.; TSIOLIS, H.; ZAROGOULIDIS, K. Attitudes of asthmatic and nonasthmatic children to physical exercise. **Patient Preference and Adherence**, v.7, p.81-88, 2013.

DRUMMOND, E.M.; GIBNEY, E.R. Epigenetic regulation in obesity. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v.16, n.4, p.392-397, 2013.

DRYDEN, D.M.; SPOONER, C.H.; STICKLAND, M.K.; VANDERMEER, B.; TJOSVOLD, L.; BIALY, L.; WONG, K.; ROWE, B.H. Exercise-induced bronchoconstriction and asthma. **Evidence Report/Technology Assessment**, n.189, p.1-115, 2010.

DUMITH, S.C.; HALLA, P.C.; REIS, R.S.; KOHL III, H.W. World prevalence of physical inactivity and its associations with human development index in 76 countries. **Preventive Medicine**, v. 53, p.24-28, 2011.

ELLSWORTH, D.L., COADY, S.A., CHEN, W.; SRINIVAN, S.R.; ELKASABANY, A.; GUSTAT, J.; BOERWINKLE, E.; BERENSON, G.S. Influence of the beta2-adrenergic receptor Arg16Gly polymorphism on longitudinal changes in obesity from childhood through young adulthood in a biracial cohort: The Bogalusa Heart Study. **International Journal of Obesity**, v. 26, p. 928-37, 2002.

EMALA, C.W.; McQUITTY, C.K.; ELEFF, S.M.; HOPKINS-PRICE, P.; LAWYER, C.; HOH, J.; OTT, J.; LEVINE, M.A.; HIRSHMAN, C.A. Asthma, allergy, and airway hyperresponsiveness are not linked to the β 2-drenoceptor gene. **Chest**, v.121, n.3, p.722-731, 2002.

ESMAEILZADEH, S. & EBADOLLAHZADEH, K. Physical fitness, physical activity and sedentary actives of 7 to 11 year old boys with different body mass indexes. **Asian Journal of Sports Medicine**, v.3, n.2, p.105-112, 2012.

ESTEVEZ, P.C.; TRIPPIA, S.G.; ROSARIO FILHO, N.A.; CALEFFE, L.G. Validação do questionário ISAAC para rinite alérgica perene e sazonal (polinose) em Curitiba. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.22, n.4, p.106-113, 1999.

FANELLI, A.; CABRAL, A.L.B.; NEDER, J.A.; MARTINS, M.A.; CARVALHO, C.R.F. Exercise training on disease control and quality of life in asthmatic

children. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v.39, p.1474-1480, 2007.

FANTUZZI, G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 115, p. 911-919, 2005.

FARIA, A.G.; RIBEIRO, M.A.G.O.; MARSON, F.A.L.; SCHIVINSKI, C.I.S.; SEVERINO, S.D.; RIBEIRO, J.D.; FILHO, A.A.B. Effect of exercise test on pulmonary function of obese adolescents. **Jornal de Pediatria**. v.90, n.3, p.242-249, 2014.

FERNÁNDEZ, J.R.; REDDEN, D.T.; PIETROBELLI, A.; ALLISON, D.B. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-america, European-american, and Mexican-american, children and adolescents. **The Journal of Pediatrics**, v.145, p.439-444, 2004.

FRIEDEWALD, W.T.; LEVY, R.I.; FREDRICKSON, D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v.18, n.6, p.499-502, 1972.

FRIGNANI, R.R.; PASSOS, M.A.Z.; FERRARI, G.L.M.; NISKIER, S.R.; FISBERG, M.; CINTRA, I.P. Reference curves of the body fat index in adolescents and their association with anthropometric variables. **Jornal de Pediatria**. 2014.

FUKUI, Y.; HIZAWA, N.; TAKAHASHI, D.; MAEDA, Y.; JINUSHI, E.; KONNO, S.; NISHIMURA, M. Association between nonspecific airway hyperresponsiveness and Arg16Gly β 2-adrenergic receptor gene polymorphism in asymptomatic healthy Japanese subjects. **Chest**, v.130, p.449-454, 2006.

FUKUNAGA, Y.; TAKAI, Y.; YOSHIMOTO, T.; FUJITA, E.; YAMAMOTO, M.; KANEHISA, H. Influence of maturation on anthropometry and body composition in Japanese junior high school students. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 32, n.5, 2013.

FUSO, L.; PERNA, A.D.; LONGOBARDI, A.; TROVÉ, A.; BISCEGLIA, M.; BIBI, B.F.; ANGELOZZI, C.; TIZIANO, F.D.; INCALZI, R.A. Polymorphism of beta2-adrenergic receptor and regular use of formoterol in asthma: preliminary results. **ISRN Pulmonology**, v. 2013, p.1-6, 2013.

GEITHNER, C.A.; THOMIS, M.A.; VANDEN, B.E.; MAES, H.H.; LOOS, R.J.; PEETERS, M.; CLAESSENS, A.L.; VLIETINCK, R.; MALINA, R.M.; BEUNEN, G.P. Growth in peak aerobic power during adolescence. **Medicine and Science in Sports and Exercise**. v. 36, n.9, p.1616-1624, 2004.

GOTSHALL, R.W. Exercise induced-bronchoconstriction. **Drugs**, v. 62, n.12, p. 1725-1739, 2002.

GROTTA, M.B.; SQUEBOLA-COLA, D.M.; TORO, A.A.D.C.; RIBEIRO, M.A.G.O.; MAZON, S.B.; RIBEIRO, J.D.; ANTUNES, E. Obesity increases

eosinophil activity in asthmatic children and adolescents. **BMC Pulmonary Medicine**, v.13, p. 1-8, 2013.

HALLSTRAND, T.S.; DEBLEY, J.S.; FARIN, F.M.; HENDERSON, W.R. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.119, n.5, p.1092-1098, 2007.

HALLSTRAND, T.S.; WURFEL, M.M.; LAI, Y.; NI, Z.; GELB, M.H.; ALTEMEIER, W.A.; BEYER, R.P.; AITKEN, M.L.; HENDERSON JUNIOR, W.R. Transglutaminase 2, a novel regulator of eicosanoid production in asthma revealed by genome-wide expression profiling of distinct asthma phenotypes. **PLOS One**, v.5, n.1, p.1-9, 2010.

HALLSTRAND, T.S.; KIPPELEN, P.; LARSSON, J.; BOUGAULT, V.; VAN LEEUWEN, J.C.; DRIESSEN, J.M.M.; BRANNAN, J.D. Where to from here for exercise-induced bronchoconstriction. The unanswered questions. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.33, p.423-442, 2013a.

HALLSTRAND, T. S.; ALTEMEIER, W.A.; AITKEN, M.L.; HENDERSON JUNIOR, W.R. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.33, n.3, p.313-328, 2013b.

HARDY, L.L.; DOBBINS, T.A.; DENNEY-WILSON, E.A.; OKELY, A.D.; BOOTH, M.L. Sedentariness, small-screen recreation, and fitness in youth. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 36, n.2, p.120-125, 2009.

HILL, J.O; WYATT, H.R; PETERS, J.C. Energy balance and Obesity. **Circulation**, n.126, p. 126-132, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil**. Ministério da Saude: Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Rio de Janeiro, 2010.

JANSSEN, I. & LEBLANC, A. G. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v.7, n.40, 2010.

JOHANNSSON, H.; NORLANDER, K.; BERGLUND, L.; JANSON, C.; MALINOVSKI, A.; NORDVALL, L.; NORDANG, L.; EMTNER, M. Exercise-induced dyspnea is a problem among the general adolescent population. **Respiratory Medicine**, v.108, p.852-858, 2014.

KAJBAF, T.Z.; ASAR, S.; ALIPOOR, M.R. Relationship between obesity and asthma symptoms among children in Ahvaz, Iran: a cross sectional study. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 37, n. 1, p.1-5, 2011.

KANG, M.; LEE, S.; KIM, H.; YU, J.; KIM, B.; CHOI, W.; JANG, S.; HONG, S. Association of IL-13 polymorphisms with leukotriene receptor antagonist drug responsiveness in Korean children with exercise-induced bronchoconstriction. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 18, n. 7, p. 551-558, 2008.

KARAM, R.A.; SABBAH, N.A.; ZIDAN, H.E.; RAHMAN, H.M.A. Association between genetic polymorphisms of $\beta 2$ adrenergic receptors and nocturnal asthma in Egyptian children. **Journal of investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.23, n.4, p.262-266, 2013.

KIM, J.; OH, S.; OH, H.; KIM, Y.; CHO, S.; KIM, Y.; MIN, K. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis, and eczema in 15 year old adolescent over an 8 year period. **Respiratory Medicine**, 2014.

KNUDSON, R.J.; SLATIN, R.C.; LEBOWITZ, M.D.; BURROWS, B. The maximal expiratory flow-volume curve. Normal standards, variability, and effects of age. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 113, n.5, p. 587-600, 1976.

KUCZMARSKI, R.J.; OGDEN, C.L.; GRUMMER-STRAWN, L.M.; FLEGAL, K.M.; GUO, S.S.; WEI, R.; MEI, Z.; CURTIN, L.R.; ROCHE, A.F.; JOHNSON, C.L. **CDC growth charts**: United States. Advance data from vital and health statistics; n. 314. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2000.

KUDO, M.; ISHIGATSUBO, Y.; AOKI, I. Pathology of asthma. **Frontiers in Microbiology**, v.4, p.1-16, 2013.

LAHIRI, D.K., NURNBERGER JR, J.I. A rapid nonenzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. **Nucleic Acids Research**, v. 19, p. 5444, 1991.

LARGE, V.; HELLSTRÖM, L.; REYNISDOTTIR, LÖNNQVIST, F.; ERIKSSON, P.; LANNFELT, L.; ARNER, P. Human beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms are highly frequent in obesity and associate with altered adipocyte beta-2 adrenoceptor function. **The Journal of Clinical Investigation**, v.100, p. 3005-13, 1997.

LAZAROTTO, L. **Aptidão física e polimorfismo do gene $\beta 2$ -adrenérgico em crianças e adolescentes com excesso de peso, asmáticos e não asmáticos**. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2013.

LEINEWEBER, K.; BÜSCHER, R.; BRUCK, H.; BRODDE, O.E. β -adrenoceptor polymorphisms. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 369, p.1-22, 2004.

LEITE, N.; LAZAROTTO, L.; MILANO, G.E.; TITSKI, A.C.K.; CONSENTINO, C.L.M.; MATTOS, F.; ANDRADE, F.A.; FURTADO-ALLE, L. **ADRB2** gene association with overweight and asthma in children and adolescents and its relationship with physical fitness. **Revista Paulista de Pediatria**, v.33, n.4, IN PRESS, 2015.

LEITE, N.; MILANO, G.E.; CIESLAK, F.; STEFANELLO, J.M.F.; RADOMINSKI, R.B. Medidas hipertensivas e excesso de peso em escolares da rede pública de Curitiba-PR. **Revista Fisioterapia em Movimento**, v.22, n.4, p.477-487, 2009.

LIGGETT, S.B. Polymorphisms of the β 2- adrenergic receptor and asthma. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.156, p. 156-62, 1997.

LIGGETT, S.B. β 2- adrenergic receptor pharmacogenetics. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, v.161, p. 197-201, 2000.

LITONJUA, A.A. & GOLD, D. R. Asthma and obesity: Common early-life influences in the inception of disease. **The Journal of allergy and Clinical Immunology**, v.121, n.5, p.1075-1084, 2008.

LIU, Z.; MO, W.; HUANG, Q.; ZHOU, H. Genetic polymorphisms of human β -adrenergic receptor genes and their association with obesity. **Journal of Central South University – Medical Sciences**, v.32, p.359-367, 2007.

LLOYD, L.J.; LANGLEY-EVANS, S.C.; McMULLEN, S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. **International Journal of Obesity**, v. 36, p. 1-11, 2012.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTOREL, R. **Anthropometrics standartization reference manual**. Illinois: Human Kinetics, 1988.

LOPES, W.A.; RADOMINSKI, R.B.; ROSARIO FILHO, N.A.; LEITE, N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 37, n.4, p. 175-179, 2009.

LOPES, W. A.; ROSÁRIO FILHO, N. A.; LEITE, N. Broncoespasmo induzido pelo exercício em asmáticos obesos e não obesos. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n.1, p.36-40, 2010.

MACHO-AZCARATE, T; MARTI, A.; CALABUIG, J.; MARTINEZ, J.A. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a β 2 adrenoceptor gene polymorphism. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v.14, p.275-279, 2003.

MARTINEZ-GOMEZ, D.; ORTEGA, F.B.; RUIZ, J.R.; VICENTE-RODRIGUEZ, G.; VEIGA, O.L.; WIDHALM, K.; MANIOS, Y.; BÉGHIN, L.; VALTUEÑA, J.; KAFATOS, A.; MOLNAR, D.; MORENO, L.A.; MARCOS, A.; CASTILLO, M.,J.; SJÖSTRÖM, M. Excessive sedentary time and low cardiorespiratory fitness in European adolescents: the HELENA study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, p.240-246, 2011.

MASCARENHAS, L.P.G.; MODESTO, M.J.; AMER, N.M.; BOGUSZEWSKI, M.C.S.; FILHO, L.L.; PRATI, F.S. Influência do excesso de peso dos pais em relação ao sobrepeso e obesidade dos filhos. **Pensar a prática**, v. 16, n.2, p. 320-618, 2013.

MATHESON, M.C.; ELLIS, J.A.; RAVEN, J.; JOHNS, D.P.; WALTERS, E.H.; ABRAMSON, M.J. β 2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. **Journal of Human Genetics**, v.51, p. 943-951, 2006.

MEMEDI, R.; TASIC, V.; NIKOLIC, E.; JANCEVSKA, A.; GUCEV, Z. Obesity in childhood and adolescence, genetic factors. **Prilozi**, v.34, n.2, p.85-89, 2013.

MILANO, G.E.; RODACKI, A.; RADOMINSKI, R.B.; LEITE, N. Scale of VO2 peak in obese and non-obese adolescents by different methods. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n.6, p.554-557, 2009.

MILANO, G.E. **Polimorfismo nos genes dos receptores β 2 e β 3 adrenérgicos e modificações metabólicas em crianças e adolescentes com excesso de peso submetidos a programa de exercícios físicos e orientação nutricional**. Tese de doutorado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, 2013.

MILGROM, H.; TAUSSIG, L.M. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics*, v.104, p.1-7, 1999.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde**. Vigilância Alimentar e Nutricional: SISVAN, 2008.

MOHAMMADIZADEH, M.A.; GHANBARZADEH, M.; HABIBI, A.; SHAKERYAN, S.; NIKBAKHT, M. The effect of high intensity interval exercise in high/low temperatures on exercise-induced bronchoconstriction (EIB) in trained adolescent males. **Tanaffos**, n.12, v.3, p.29-43, 2013.

MOTA, J.; SANTOS, R.M.; SILVA, P.; AIRES, L.; MARTINS, C.; VALE, S. Associations between self-rated health with cardiorespiratory fitness and obesity status among adolescent girls. **Journal of Physical Activity and Health**, v.9, p.378-381, 2012.

NIIMI, A.; MATSUMOTO, H.; TAKEMURA, M.; UEDA, T.; CHIN, K.; MISHIMA, M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.168, n.8, p.983-988, 2003.

OKAY, D.M.; JACKSON, P.V.; MARCINKIEWICZ, M.; PAPINO, M.N. Exercise and Obesity. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 36, p.379-393, 2009.

OLIVEIRA, M.A.B; LEITE, N. Asma Bronquica, Doença Obstrutiva Pulmonar e Exercício Físico. In: Nabil Ghorayeb; G. S. Dioguardi. (Org.). *Cardiologia do Esporte e do Exercício*. São Paulo: Atheneu, 2007, v. p.443-454.

ORTEGA, F.B.; RUIZ, J.R.; CASTILLO, M.J.; SJÖSTRÖM, M. Physical fitness in childhood and adolescence: a powerful marker of health. **International Journal of Obesity**, v.32, p.1-11, 2008.

OSTROM, N.K.; PARSONS, J.P.; EID, N.S.; CRAIG, T.J.; STOLOFF, S.; HAYDEN, M.L.; COLICE, G.L. Exercise-induced bronchospasm, asthma control, and obesity. **Allergy Asthma**, v. 34, p. 342, 348, 2013.

OSTROM, N.K.; EID, N.S.; CRAIG, T.J.; COLICE, G.L.; HAYDEN, M.L.; PARSONS, J.P.; STOLOFF, S.W. Exercise induced bronchospasm in children with asthma in the United States: Results from the Exercise-Induced Bronchospasm Landmark Survey. **Allergy and Asthma Proceedings**. v. 32, p.425-430, 2011.

PAIVA, A. C. Z.; MARSON, F.A.L.; RIBEIRO, J.D.; BERTUZZO, C.S. Asthma: Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor gene as risk factors. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 10, n.8, 2014.

PAPAIWANNOU, A.; ZAROGOULIDIS, P.; PORPODIS, K.; SPYRATOS, D.; KIOUMIS, I.; PITSIU, G.; PATAKA, A.; TSAKIRIDIS, K.; ARIKAS, S.; MPAKAS, A.; TSIODA, T.; KATSIKOGIANNIS, N.; KOUGIOUMTZI, I.; MACHAIRIOTIS, N.; SIMINELAKIS, S.; KOTETTAS, A.; KESSIS, G.; BELEVESLIS, T.; ZAROGOULIDIS, K. Asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome (ACOS): current literature review. **Journal of Thoracic Disease**, v.6, p.146-151, 2014.

PARK, H.; JUNG, J.; CHO, S.; MIN, K.; KANG, H. What makes a difference in exercise-induced bronchoconstriction: An 8 year retrospective analysis. **PLOS One**, v.9, n. 1, p.1-8, 2014.

PARK, H.S.; SHIN, E. S.; LEE, J. E. Genotypes and haplotypes of β 2-adrenergic receptor and parameters of the metabolic syndrome in Korean adolescents. **Metabolism Clinical and Experimental**, v.57, p.1064-1070, 2008.

PARSONS, J.P.; HALLSTRAND, T.S.; MASTRONARDE, J.G.; KAMINSKY, D.A.; RUNDELL, K.W.; HULL, J.H.; STORMS, W.W.; WEILER, J.M.; CHEEK, F.M.; WILSON, K.C.; ANDERSON, S.D. An official American thoracic society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.187, n.9, p.1016-1027, 2013.

PARSONS, J.P. Exercise-induced bronchoconstriction. **Otolaryngologic Clinics of North America**. v.47, p.119-126, 2014.

PHARES, D.A.; HALVERSTADT, A.A.; SHULDINER, A.R.; FERRELL, R.E.; DOUGLASS, L.W.; RYAN, A.S.; GOLDBERG, A.P.; HAGBERG, J.M. Association between body fat response to exercise training and multilocus ADR genotypes. **Obesity Research**, v.12, n.5, 807-815, 2004.

POULAIN, M.; DOUCET, M.; MAJOR, G.C.; DRAPEAU, V.; SÉRIÈS, F.; BOULET, L.; TREMBLAY, A.; MALTAIS, F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. **Canadian Medical Association Journal**, v. 174, n. 9, p. 1293-1299, 2006.

PRICE, J.F. Choices of therapy for exercise-induced asthma in children. **Allergy**, v. 56, p. 12-17, 2001.

RAKKHONG, K.; KAMCHASATIAN, W.; VILAIYUK, S.; SASISAKULPORN, C.; TEAWSOMBOONKIT, W.; PORNSURIYASAK, P.; BENJAPONPITAK, S. Exercise-induced bronchoconstriction in rhinitis children without asthma. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v.29, p.278-283, 2011.

RANDOLPH, C. Pediatric exercise-induced bronchoconstriction: contemporary developments in epidemiology, pathogenesis, presentation, diagnosis and therapy. **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 13, p. 662-671, 2013.

REBORDOSA, C.; KOGEVINAS, M.; GUERRA, S.; CASTRO-GINER, F.; JARVIS, D.; CAZZOLETTI, L.; PIN, I.; SIROUX, V.; WIST, M.; ANTÒ, J.M.; MARCO, R.; ESTIVILL, X.; CORSICO, A.G.; NIELSEN, R.; JANSON, C. *ADRB2* Gly16Arg polymorphism, asthma control and lung function decline. **European Respiratory Journal**, v. 38, p. 1029-1035, 2011.

REDINGER, R.N. The pathophysiology of obesity and its clinical manifestations. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n.11, p. 856-863, 2007.

RODRIGUES, N.A.; PEREZ, A.J.; CARLETTI, L.; BISSOLI, N.S.; ABREU, G.R. Maximum oxygen uptake in adolescents as measured by cardiopulmonary exercise testing: a classification proposal. **Jornal de Pediatria**, v.82, n.6, p.426-430, 2006.

RONQUE, E.R.V.; CYRINO, E.S.; DÓREA, V.R.; SERASSUELO JUNIOR, H.; GALDI, E.H.G.; ARRUDA, M. Prevalência de sobrepeso e obesidade em escolares de alto nível socioeconômico em Londrina, Paraná, Brasil. **Revista de Nutrição**, v.18, n.6, p. 709-717, 2005.

ROSANELI, C.F.; AULER, F.; MANFRINATO, C.B.; ROSANELI, C.F.; SGANZERLA, C.; BONATTO, M.G.; CERQUEIRA, M.L.W.; OLIVEIRA, A.A.B.; OLIVEIRA-NETTO, E.R.; FARIA-NETO, J.R. Avaliação da prevalência e de determinantes nutricionais e sociais do excesso de peso em uma população de escolares: análise transversal em 5.037 crianças. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.58, n.4, p. 472-476, 2012.

RUIZ, J.R.; LARRARTE, E.; MARGARETO, J.; ARES, R.; LABAYEN, I. Response to energy restriction in obese women: preliminary results. **Obesity**, v.19, p.212-215, 2011.

RUNDELL, K.W.; JENKINSON, D.M. Exercise induced bronchospasm in the elite athlete. **Sports Medicine**, v. 32, n.9, p. 583-600, 2002.

SALAH, K; MORSY, S.; ATTA, A. Effects of β 2-adrenergic receptor polymorphisms on asthma severity and response to salbutamol in Egyptian children. **The Egyptian Journal of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 10, n.2, p.81-86, 2012.

SAYERS, I. A tailored approach to asthma management: Arg16 holds the key?. **Clinical Science**, v. 124, p. 517-519, 2013.

SCICHILONE, N.; RIZZO, M.; BENFANTE, A.; CATANIA, R.; GIGLIO, R.V.; NIKOLIC, D.; MONTALTO, G.; BELLIA, V. Serum low density lipoprotein subclasses in asthma. **Respiratory Medicine**, v.107, p. 1866-1872, 2013.

SCIPIONI, G.; CIESLAK, F.; ROSARIO FILHO, N.A.; LEITE, N. Função pulmonar de obesos mórbidos submetidos à cirurgia bariátrica. **Fisioterapia em movimento**, v.24, n.4, p. 621-627, 2011.

SHORE, S. A. Obesity and asthma: possible mechanisms. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**. v. 121, n. 5, p.1087-1093, 2008.

SIDELEVA, O.; BLACK, K.; DIXON, A.E. Effects of obesity and weight loss on airway physiology and inflammation in asthma. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 26, p. 455-458, 2013.

SILVA, P.L.; de MELLO, M.T.; CHEIK, N.C.; SANCHES, P.L.; CAMPOS, R.M.; CARNIER, J.; INOUE, D.; NASCIMENTO, C.M.; OYAMA, L.M.; TOCK, L.; TUFIK, S.; DAMASO, A.R. Reduction in the leptin concentration as a predictor of improvement in lung function in obese adolescents. **Obesity Facts**, v.5, p. 806-820, 2012.

SNYDER, E.E.; WALT, B.; PÉRUSSE, L.; CHAGNON, Y.C.; WEISNAGEL, S.J.; RANKINEN, T.; BOUCHARD, C. The human obesity gene map: The 2003 update. **Obesity Research**, v. 12, n.3, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma – 2012. *Jornal de Pneumologia*, v.38, s.1, p.1-46, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA (SBPT). III Consenso Brasileiro de Manejo da Asma. **Jornal de Pneumologia**, v.28, s.1, 2002.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MALLOZI, M.C. A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISSAC). **Revista Paulista de Pediatria**, v. 32, p. 114-125, 2014.

SOLÉ, D.; WALDENSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. **Jornal de Pediatria**, v.82, p.341-346, 2006.

STENSRUD, T.; BERNTSEN, S.; CARLSEN, K.H. Humidity influences exercise capacity in subjects with exercise-induced bronchoconstriction (EIB). **Respiratory Medicine**, v.100, p.1633-1641, 2006.

STRUNK, R.C.; WEISS, S.T.; YATES, K.P.; TONASCIA, J.; ZEIGER, R.S.; SZEFLER, S.J. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.118, n.5, p.1040-1047, 2006.

SUMMERHILL E.; LEAVITT, S.A.; GIDLEY, H.; PARRY, R.; SOLWAY, J.; OBER, C. Beta(2)-adrenergic receptor Arg16/Arg16 genotype is associated with reduced lung function, but not with asthma, in the Hutterites. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 162, p. 599–602, 2000.

SVENSSON, V.; JACOBSSON, J.A.; FREDRIKSSON, R.; DANIELSSON, P.; SOBKO, T.; SCHIÖTH, H.B.; MARCUS, C. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. **International Journal of Obesity**, v.35, p. 46-52, 2011.

TANAKA, H.; MONAHAN, K. D.; SEALS, D. R. Age-predicted maximal heart rate revisited. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 37, n.1, p. 153-156, 2001.

TENÓRIO, L.H.S.; SANTOS, A.C.; OLIVEIRA, A.S.; LIMA, A.M.J.; BRASILEIRO-SANTOS, M.S. Obesidade e testes de função pulmonar em crianças e adolescentes: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, v.30, n.3, p. 423-430, 2012.

TREMBLAY, M.S.; LeBLANC, A.G.; KHO, M.E.; SAUNDERS, T.J.; LAROUCHE, R.; COLLEY, R.C.; GOLDFIELD, G.; CONNOR, S.G. Systematic review of sedentary behavior and health indicators in school-aged children and youth. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity** v.8, n.98, 2011.

TURNER, S.W.; KHOO, S.K.; LAING, I.A.; PALMER, L.J.; GIBSON, N.A.; RYE, P.; GIBSON, N.A.; LANDAU, L.I.; GOLDBLATT, J.; Le SOUËF, P.N. B2 adrenoceptor ARG16GLY polymorphism, airway responsiveness, lung function and asthma in infants and children. **Clinical & Experimental Allergy**, v.34, n.7, p.1043-1048, 2004.

ÜLGER, Z.; DEMIR, E. TANAÇ, R.; GÖKSEN, D.; GÜLEN, F.; DARCAN, S.; CAN, D.; COKER, M. The effect of childhood obesity on respiratory function tests and airway hyperresponsiveness. **The Turkish Journal of Pediatrics**, v. 48, p. 43-50, 2006.

VILLA, F.; CASTRO, A.P.B.M.; PASTORINO, A. C.; SANTARÉM, J.M.; MARTINS, M.A.; JACOB, C.M.A.; CARVALHO, C.R. Aerobic capacity and skeletal muscle function in children with asthma. **Archives of Diseases in Childhood**, v.96, p.554-559, 2011.

VILOZNI, D.; SZEINBERG, A.; BARAK, A.; YAHAV, Y.; AUGARTEN, A.; EFRATI, O. The relation between age and time to maximal bronchoconstriction following exercise in children. **Respiratory Medicine**, v. 103, p.1456-1460, 2009.

VOGT, B.; FALKENBERG, C.; WEILER, N.; FRERICH, I. Pulmonary function testing in children and infants. **Physiological Measurement**, v.35, p. 59-90, 2014.

WANG, Y.; MONTEIRO, C.; POPKIN, B.M. Trends of obesity and underweight in older children and adolescents in the United States, Brazil, China and Russia. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.75, p. 971-977, 2002.

WANROOIJ, V.H.M.; WILLEBOORDSE, M.; DOMPELING, E.; VAN DE KANT, K.D. Exercise training in children with asthma: a systematic review. **British Journal of Sports Medicine**, 2012.

WEILER, J.M.; ANDERSON, S.D.; RANDOLPH, C. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.105, p.1-47, 2010.

WEISS, P. Exercise-induced bronchoconstriction in children and adolescents. **Journal of Asthma & Allergy Educators**, v.2, n.5, p. 246-252, 2011.

WEISS, P.; RUNDELL, K.W. Imitators of exercise-induced bronchoconstriction. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v.5, 2009.

WELSH, L.; KEMP, J.G.; ROBERTS, R.G.D. Effects of physical conditioning on children and adolescents with asthma. **Sports Medicine**, v.35, p. 127-141, 2005.

WESTERMANN, H.; CHOI, T.N.; BRIGGS, W.M.; CHARLSON, M.E.; MANCUSO, C.A. Obesity and exercise habits of asthmatic patients. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v.101, p.488-494, 2008.

WHITAKER, K.L.; JARVIS, M.J.; BEEKEN, R.J.; BONIFACE, D.; WARDLE, J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.91, p. 1560-1567, 2010.

WHITAKER, R.C.; WRIGHT, J.A.; PEPE, M.S.; SEIDEL, K.D.; DIETZ, W.H. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 337, p. 869–873, 1997.

WIETING, J.M. Cause and Effect in childhood obesity: Solutions for a national epidemic. **Journal American Osteopath Association**, v.108, n.10, p. 545-552, 2008.

WORREL, K.; SHAW, M.R.; POSTMA, J.; KATZ, J.R. A systematic review of the literature on screening for exercise-induced asthma: considerations for school nurses. **The Journal of School Nursing**, p.70-76, 2014.

YIALLOUROS, P.K.; SAVVA, S.C.; KOLOKOTRONI, O.; DIMA, K.; ZERVA, A.; KOUIS, P.; BOUSQUET, J.; MIDDLETON, N. Asthma: The role of low

high-density-lipoportein cholesterol in childhood and adolescence. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 195, p. 91-99, 2014.

YIALLOUROS, P.K.; SAVVA, S.C.; KOLOTRONI, O.; BEHBOD, B.; ZENIOU, M.; ECONOMOU, M.; CHADJIGEORGIOU, C.; KOURIDES, Y.A.; TORNARITIS, M.J.; LAMNISOS, D.; MIDDLETON, N.; MILTON, D.K. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 42, p. 423-432, 2012.

ZAMMIT, C.; LIDDICOAT, H.; MOONSIE, I.; MAKKER, H. Obesity and respiratory diseases. **International Journal of General Medicine**, v.3, p.335-343, 2010.

ZEITOUN, M.; WILK, B.; MATSUZAKA, A.; KNOPFLI, B.H.; WILSON, B.A.; BAR-OR, O. Facial cooling enhances exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. **Medicine & Science in Sports & Exercise**. v.36, n.5, p.767-771, 2004.

ZHANG, H.; WU, J.; YU, L. Association of Gln27Glu and Arg16Gly polymorphisms in beta2-adrenergic receptor gene with obesity susceptibility: A meta-analysis. **PLoS ONE**. V.9, n.6, 2014.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais ou Responsáveis.....	92
APÊNDICE B – Termo de Assentimento Livre e Esclarecido ao Adolescente.....	94
APÊNDICE C – Valores médios e desvios-padrão do IMC, IMC score-Z e CA entre os grupos Asma + Excesso de Peso, Asma, Excesso de Peso e Controle.....	96

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

1

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais ou Responsáveis

Por favor, leia com atenção as informações contidas abaixo antes de dar o seu consentimento para seu filho participar desse estudo. O objetivo desse estudo é analisar a “Influência do polimorfismo $\beta 2$ no metabolismo basal e função pulmonar em obesos asmáticos e não-asmáticos”.

É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços da medicina, e a participação do seu filho (a) é fundamental. Essa pesquisa será acompanhada através dos exercícios físicos programados e orientação alimentar sobre as complicações decorrentes da asma e obesidade em crianças e adolescentes, com idade entre 12 e 16 anos, por um período de seis meses.

Além disso, algumas visitas ao laboratório do Núcleo de Pesquisa em Qualidade de Vida, no departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, serão necessárias para a realização de: (a) teste de caminhada/corrida máximo em esteira, (b) avaliação de broncoprovocação por exercício físico e metacolina, e (c) avaliações antropométricas e clínicas, bioquímicas e genéticas, (d) avaliação da composição corporal (e) avaliação por ultrassonografia.

Caso seu filho participe da pesquisa, ele terá que realizar alguns procedimentos antes e durante o estudo:

a) Participar de consulta médica trimestral, onde serão entrevistados e examinados por médico treinado, participante do projeto. O médico irá avaliar a estatura, o peso, circunferência abdominal, pressão arterial, o desenvolvimento dos pêlos pubianos nos meninos e meninas, o desenvolvimento mamário das meninas e o desenvolvimento testicular dos meninos, fazendo o exame clínico geral no início e no final do programa.

b) Realizar exames de rotina que serão coletados no período da manhã em jejum de 12 horas, sendo eles: avaliação do gasto metabólico de repouso (representa a maior parte da energia utilizada para manutenção das funções normais do organismo humano), nas dependências do departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, que serão analisados com o paciente em repouso (deitado) em uma maca e através da utilização de aparelhos adequados a pesquisa que não apresentam nenhum risco ao seu filho (a). Os exames de sangue serão coletados no laboratório Criscenter, antes do início aos três e seis meses, sendo analisados o hemograma, dosagens de glicose, insulina, colesterol total (CT) lipoproteínas de alta intensidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérides (TG), óxido nítrico e adiponectina humana. Serão extraídas do sangue coletado amostras de DNA para as avaliações genéticas.

c) Realizar exame de composição corporal por densitometria computadorizada (DEXA). O DEXA é um procedimento de alta tecnologia que permite a quantificação da gordura e do músculo, assim como do conteúdo mineral ósseo e das estruturas ósseas mais profundas do corpo. O procedimento é totalmente seguro, por apresentar baixa exposição à radiação, sem prejuízos à saúde do indivíduo. Será realizado em clínica especializada, externa ao Hospital de Clínicas - Centro de Terapias Inovadoras (CETI).

d) Realizar avaliação por ultrassonografia da carótida e do abdome para avaliação do endotélio (camada interna da artéria carótida), para avaliar a aterosclerose precoce e para avaliar a gordura presente na região intra-abdominal (fator de risco de doença cardiovascular na vida adulta), nas dependências do departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, que serão analisados com o paciente em repouso (deitado) em uma maca e através da utilização de aparelhos adequados a pesquisa que não apresentam nenhum risco ao seu filho(a).

e) Realizar testes ergométricos que são de esforço máximo para avaliar o condicionamento físico nas aulas de academia. Será realizada uma primeira sessão de familiarização (reconhecimento do aparelho) e uma segunda sessão para a realização do teste de esforço máximo. O teste de esforço máximo consiste de caminhada na esteira, iniciando com uma baixa velocidade e aumentando essa velocidade a cada três minutos, até que seu filho (a) atinja o máximo de esforço exigido. Durante o teste será monitorada a frequência cardíaca e a intensidade do exercício através de escalas de percepção de esforço. As avaliações de esforço máximo serão realizadas no Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná e terão acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão da médica Dra. Neiva Leite.

f) Realizar testes de broncoprovocação (teste que avalia o grau de sensibilidade que ocorre nos brônquios) por exercício e metacolina antes do início e após três meses, que serão realizados nas dependências da Unidade de Imunologia e Pneumologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e terão o acompanhamento de uma equipe previamente treinada sob a supervisão do Dr. Nelson Augusto do Rosário Filho. Os testes de broncoprovocação são muito utilizados no cotidiano para quantificar o grau de limitação e discriminar as causas de intolerância ao exercício, além disso, podem verificar se a dificuldade de respirar possui origem cardíaca ou pulmonar. Para a realização desses testes o seu filho (a) deverá evitar o consumo de chá, café ou refrigerante duas horas antes da avaliação e suspender o uso de broncodilatadores 12 horas antes da avaliação. O teste de broncoprovocação por exercício físico consistirá de uma caminhada ou corrida na esteira durante oito minutos com a exigência de um esforço moderado do seu filho (a).


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em Saúde Humana do HC/UFPR
 Matrícula 1412

Rubricas:	TCLE versão: Abril/2013
Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal	_____
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TCLE	_____

O teste de broncoprovocação com metacolina será realizado com a respiração em um nebulizador de uma substância que não apresenta risco ao seu filho (a). Após os dois testes, que serão realizados em dias diferentes e com intervalo mínimo de uma semana entre eles, serão coletadas as medidas de volume pulmonar com a utilização de um aparelho científico adequado e que não apresenta risco ao seu filho (a).

g) Realizar as sessões de exercício físico durante três dias da semana em uma academia localizada no centro da cidade de Curitiba (Academia Physical), a orientação nutricional que será realizada com a restrição alimentar de 500 quilocalorias (kcal) diárias da dieta alimentar e a orientação de um estilo de vida saudável que será realizada nas dependências do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná em encontros aos sábados com o acompanhamento dos pais. Todos esses procedimentos terão acompanhamentos de uma equipe formada por: médico, educador físico, nutricionista e psicólogo.

Seu filho (a) pode sentir um pouco de desconforto e estar sujeito a alguns riscos durante alguns dos exames acima apresentados, como: a) A retirada de sangue do seu braço que pode provocar dor, inflamação e hematomas; b) O jejum de doze horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio; c) No teste máximo de esteira e broncoprovocação por exercício físico em esteira o seu filho (a) pode sentir exaustão, dores nas pernas e taquicardia que melhoram após a interrupção do teste; d) No teste de broncoprovocação com metacolina o seu filho (a) pode apresentar dor de cabeça, tosse, vertigens, dificuldade de respirar e rouquidão; e) Os adesivos do aparelho de composição corporal ou o gel utilizado na ultrassonografia podem provocar alguma reação a pele tal como vermelhidão ou coceira; f) A densitometria emitirá uma pequena dose de radiação, mas que não oferece risco ao voluntário; Dores musculares e articulares durante e após as sessões iniciais de exercício na academia.

As dores musculares e articulares decorrentes do treinamento após as sessões iniciais tendem a diminuir a medida que seu filho melhore o condicionamento físico. Os benefícios esperados são: a redução da gordura corporal, melhora da pressão arterial, melhora de componentes sanguíneos (colesterol total, HDL, LDL, glicemia, insulina, adiponectina), melhora do condicionamento cardiorrespiratório, melhora do volume pulmonar, aumento das atividades físicas diárias, maior participação nas aulas de educação física e a reeducação nutricional.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante ou depois do estudo. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob a forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

A participação de seu filho (a) é voluntária e oferece benefícios de uma avaliação clínica completa que não está ligada a nenhum custo ou despesa para a realização dos exames e você não receberá qualquer valor em dinheiro pela participação do seu filho (a). Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Além disso, o nome do seu filho (a) e os dados coletados são confidenciais e serão divulgados através de códigos, sendo entregues individualmente a cada responsável do participante após a avaliação dos resultados e término do estudo. Os testes serão conduzidos por uma equipe multidisciplinar e experiente, para que não ocorram possíveis riscos e desconfortos aos avaliados.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná. Além disso, essa pesquisa apresenta como responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabrício Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho. Qualquer dúvida sobre o estudo pode ser esclarecida pelo seu responsável: Dra. Neiva Leite – telefone: 33604326.

Diante do exposto acima, eu _____ concedo a participação voluntária de meu filho (a) _____ na pesquisa e declaro estar ciente dos possíveis riscos através dos objetivos e procedimentos que serão realizados. Eu entendi ainda que, sou livre para interromper a participação do meu filho (a) a qualquer instante da pesquisa sem justificar minha decisão e sem que essa decisão afete o seu tratamento com o seu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante o tratamento e sei que a pesquisa será efetuada sem a ocorrência de custos ou prejuízos para mim ou para o meu filho (a).

Curitiba, ____/____/____

Nome do adolescente: _____

Assinatura do adolescente: _____

R.G.: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

R.G.: _____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

R.G.: _____

APÊNDICE B

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO AO ADOLESCENTE

3

Termo de Assentimento Livre e Esclarecido ao Adolescente

Eu _____, estou sendo convidado (a) a participar do estudo "Influência do polimorfismo $\beta 2$ no metabolismo basal e função pulmonar em obesos asmáticos e não-asmáticos". Todas as informações desse estudo foram explicadas pelos responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabricio Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho.

Por que esse estudo está sendo feito?

Eu estou sendo informado que este estudo está sendo feito para ter mais conhecimento sobre a asma e a obesidade depois de três meses de prática de exercício físico.

O que eu terei de fazer?

Eu serei solicitado a ir ao departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, a unidade de Imunologia e Pneumologia da Universidade Federal do Paraná, ao laboratório Criscenter e a academia Physical.

Eu serei entrevistado por uma equipe quanto a presença de asma e obesidade, hábitos alimentares e prática de atividade física.

Eu serei avaliado quanto ao peso, estatura, circunferência abdominal, pressão arterial e avaliação puberal pelo médico.

Eu terei que fazer em jejum de 12 horas a avaliação da antropométrica, gasto metabólico de repouso (a maior parte da energia que eu uso para manter meu corpo funcionando normalmente) e exame de sangue.

Eu terei que realizar avaliação da composição corporal por densitometria computadorizada (DEXA). O DEXA é totalmente seguro, por apresentar baixa exposição à radiação, sem prejuízos à saúde do indivíduo.

Eu terei que realizar avaliação por ultrassonografia da carótida e do abdome para avaliação do endotélio (camada interna da artéria carótida), para avaliar a aterosclerose precoce e para avaliar a gordura presente na região intra-abdominal (fator de risco de doença cardiovascular na vida adulta).

Eu terei que fazer em dias diferentes, o teste de esteira com esforço máximo, o teste em esteira de broncoprovocação (teste que avalia a dificuldade do ar ser levado até os meus pulmões) por exercício físico com esforço moderado e o teste de broncoprovocação com metacolina (teste com nebulizador que avalia a dificuldade do ar ser levado até os meus pulmões).

Eu terei que participar durante 24 semanas das sessões de exercício físico na academia durante três vezes por semana (com uma hora e 30 minutos de duração), realizar uma dieta alimentar orientada por uma nutricionista e orientações psicológicas que ocorrerão durante o estudo.

Eu terei que participar dos encontros com a nutricionista e a psicológica aos sábados (a cada quinze dias) e com duração total de duas horas (uma hora com a nutricionista e uma hora com a psicóloga).

Que efeitos indesejáveis (ruins) eu poderia ter participando dessa pesquisa?

Você pode ter um ou mais efeitos indesejáveis nas avaliações, como: a) A retirada de sangue do seu braço que pode provocar dor, inflamação e hematomas; b) O jejum de doze horas pode causar tontura, dor de cabeça, mal-estar do estômago ou desmaio; c) No teste máximo de esteira e broncoprovocação por exercício físico em esteira você pode sentir exaustão, dores nas pernas e taquicardia que melhoram após a interrupção do teste; d) No teste de broncoprovocação com metacolina você pode apresentar dor de cabeça, tosse, vertigens, dificuldade de respirar e rouquidão; e) Os adesivos do aparelho de composição corporal ou o gel utilizado na ultrassonografia podem provocar alguma reação a pele tal como vermelhidão ou coceira; f) A densitometria emitirá uma pequena dose de radiação, mas que não oferece risco ao voluntário; g) Dores musculares e articulares durante e após as sessões iniciais de exercício na academia.

Que benefícios eu poderia ter em participar do estudo?

As dores musculares e articulares que ocorrem no treinamento após as sessões iniciais podem diminuir a medida que seu corpo melhore o condicionamento físico. Os benefícios esperados são: a redução da gordura corporal, melhora dos fatores que influenciam a obesidade, melhora dos fatores que influenciam a asma, aumento das atividades físicas diárias, maior participação nas aulas de educação física e a reeducação nutricional.


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em São Marcos do Rio de Janeiro
 Matrícula 34.22

Rubricas:	TALE versão: Abril/2013
Sujeito da Pesquisa e /ou responsável legal _____	
Pesquisador Responsável ou quem aplicou o TALE _____	

Posso me recusar a participar desse estudo?

Eu não preciso participar desse estudo se eu não quiser. Eu posso sair a qualquer momento e ninguém irá ficar bravo comigo. Meu médico continuará a cuidar de mim. Eu posso fazer perguntas sobre este estudo a qualquer momento.

Quem conduzirá este estudo?

Essa pesquisa apresenta como responsáveis a Doutora Neiva Leite, médica e professora adjunta do Departamento de Educação Física da Universidade Federal do Paraná, os Doutorandos Fabricio Cieslak, Wendell Arthur Lopes, Larissa Rosa da Silva e as Mestrandas Leilane Lazarotto e Priscilla Rizental Coutinho. Qualquer dúvida sobre o estudo pode ser esclarecida pelo seu responsável: Dra. Neiva Leite – telefone: 33604326.

Curitiba, ____/____/____

Nome do adolescente: _____

Assinatura do adolescente: _____

R.G.: _____

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____

R.G.: _____



APÊNDICE C

VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO IMC, IMC ESCORE-Z E CA ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

TABELA 19 – VALORES MÉDIOS E DESVIOS-PADRÃO DO IMC, IMC ESCORE-Z E CA ENTRE OS GRUPOS ASMA + EXCESSO DE PESO, ASMA, EXCESSO DE PESO E CONTROLE

VARIÁVEIS	Asma + Excesso de peso (n=30)	Asma (n=6)	Excesso de peso (n=89)	Controle (n=35)	F ou H	p
IMC (kg/m ²) ^a	27,29±3,83 ^{ABC}	20,13±1,57 ^{AD}	29,35±4,26 ^{BD^F}	19,85±1,60 ^{CF}	92,25	0,00
IMC escore-Z ^a	2,24±0,61 ^{AC}	-0,03±0,57 ^{AD}	2,46±0,78 ^{DF}	0,13±0,59 ^{CF}	91,51	0,00
CA (cm) ^a	86,58±11,75 ^{AC}	79,62±12,31 ^{AED}	90,24±13,20 ^{DF}	71,36±6,98 ^{CEF}	54,23	0,00

NOTA: ^a Variáveis que não apresentaram distribuição normal ^A – Asma + Excesso de peso ≠ Asma; ^B – Asma + Excesso de peso ≠ Excesso de peso; ^C – Asma + Excesso de peso ≠ Controle; ^D – Asma ≠ Excesso de peso; ^E – Asma ≠ Controle; ^F – Excesso de peso ≠ Controle

ANEXOS

ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal do Paraná - CEP/HC – UFPR.....	98
ANEXO B – Curvas para Classificação do IMC-escore Z.....	99
ANEXO C – Valores para Classificação da Circunferência Abdominal.....	103
ANEXO D – Questionário do <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (ISAAC).....	104
ANEXO E – Protocolo para Extração de DNA Modificado por Lahiri & Nurnberger.....	105
ANEXO F – Classificação da aptidão cardiorrespiratória através do consumo máximo de oxigênio.....	108

ANEXO A
CARTA DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES
HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ - CEP/HC – UFPR



Curitiba, 03 de maio de 2013.

Ilmo (a) Sr. (a)
Neiva Leite
Universidade Federal do Paraná
Curitiba - PR

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que os documentos abaixo descritos, referente ao Projeto de Pesquisa intitulado: "INFLUENCIA DO POLIMORFISMO B2 NO METABOLISMO BASAL E FUNÇÃO PULMONAR EM OBESOS ASMÁTICOS E NÃO-ASMÁTICOS", foram analisados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de abril de 2013.

- Adendo ao projeto;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aos Pais e Responsáveis versão abril/2013;
- Termo de Assentimento ao Adolescente versão abril/2013.

Os referidos documentos atendem aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0063.0.208.000-11
Registro CEP: 2460.067/2011-03

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO B

CURVAS PARA CLASSIFICAÇÃO DO IMC-ESCORE Z

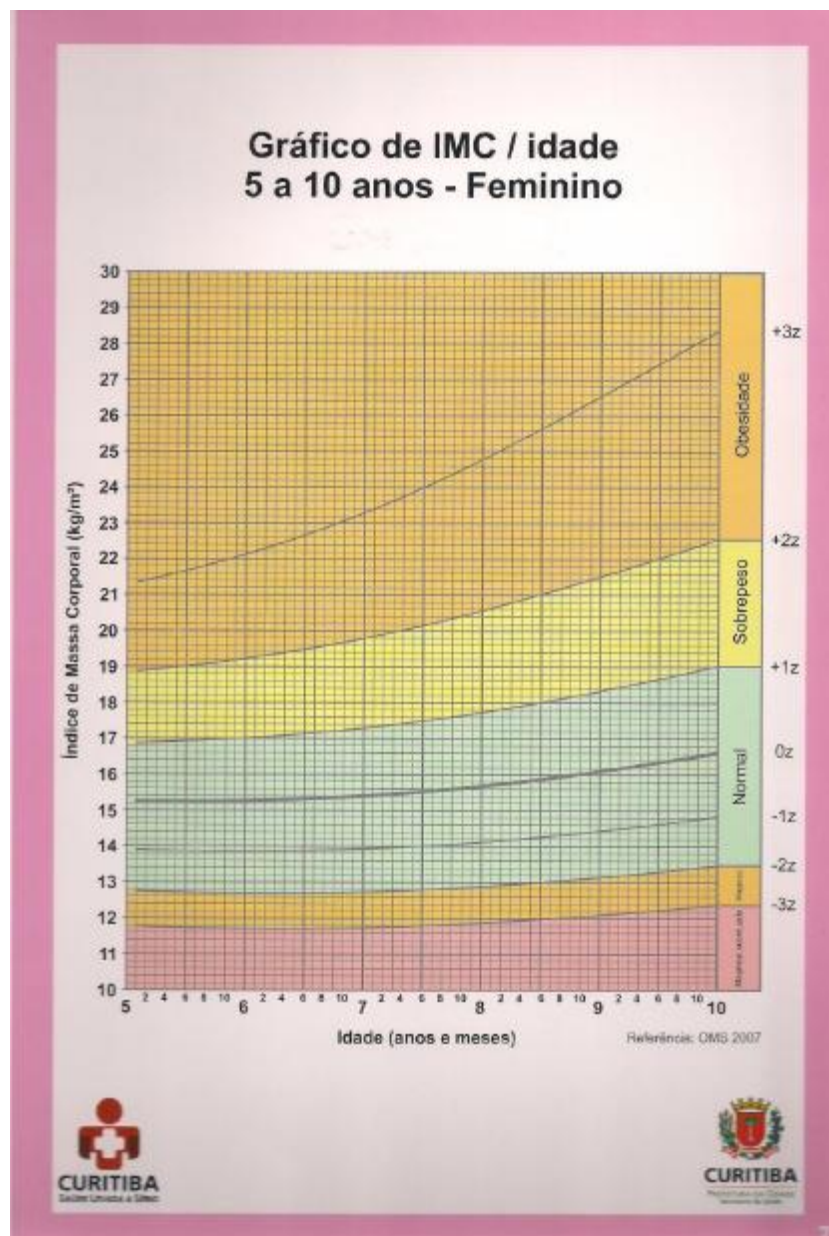
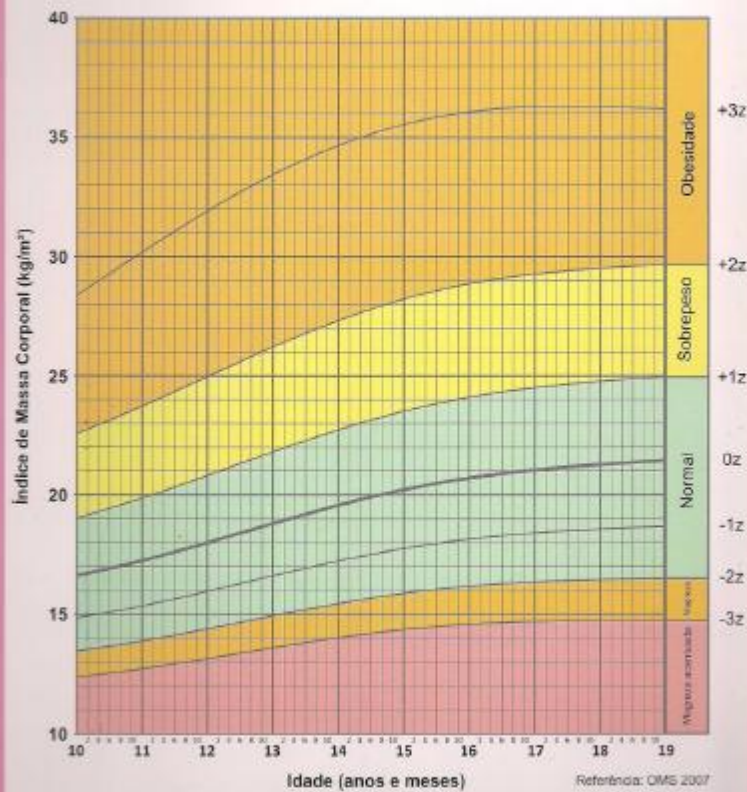


Gráfico de IMC / idade 10 a 19 anos - Feminino



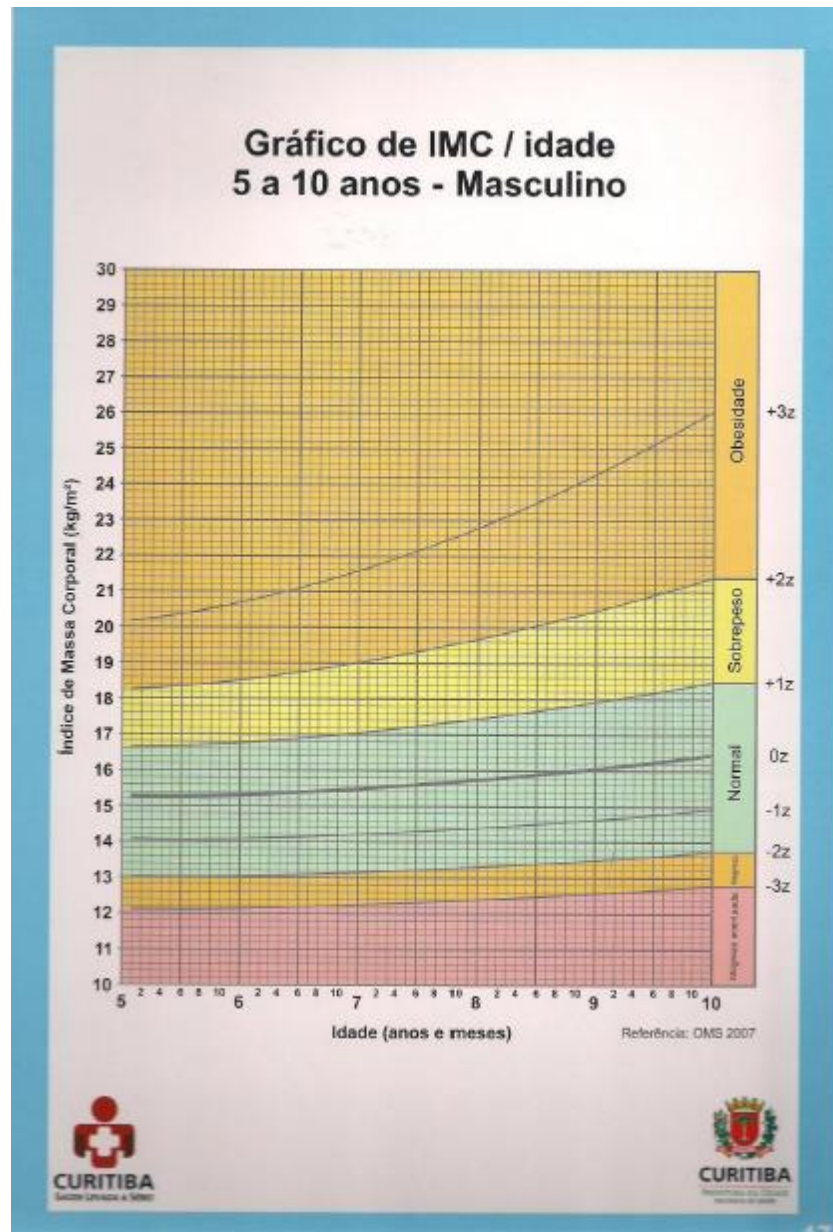
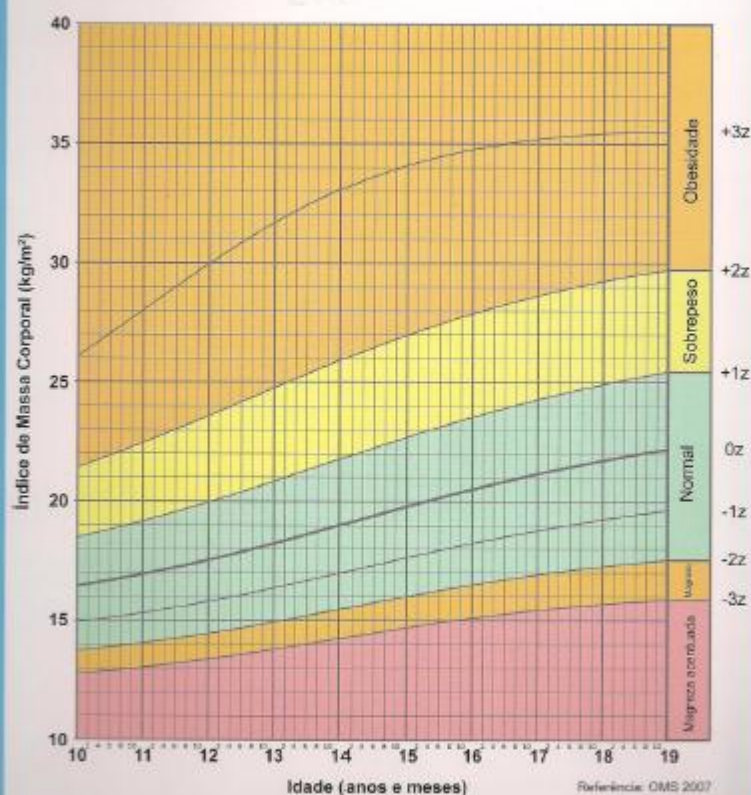


Gráfico de IMC / idade 10 a 19 anos - Masculino



ANEXO C

VALORES PARA CLASSIFICAÇÃO DA CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL

Table IV. Estimated value for percentile regression for all children and adolescents combined, according to sex

	Percentile for boys					Percentile for girls				
	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th
Intercept	39.7	41.3	43.0	43.6	44.0	40.7	41.7	43.2	44.7	46.1
Slope	1.7	1.9	2.0	2.6	3.4	1.6	1.7	2.0	2.4	3.1
Age (y)										
2	43.2	45.0	47.1	48.8	50.8	43.8	45.0	47.1	49.5	52.2
3	44.9	46.9	49.1	51.3	54.2	45.4	46.7	49.1	51.9	55.3
4	46.6	48.7	51.1	53.9	57.6	46.9	48.4	51.1	54.3	58.3
5	48.4	50.6	53.2	56.4	61.0	48.5	50.1	53.0	56.7	61.4
6	50.1	52.4	55.2	59.0	64.4	50.1	51.8	55.0	59.1	64.4
7	51.8	54.3	57.2	61.5	67.8	51.6	53.5	56.9	61.5	67.5
8	53.5	56.1	59.3	64.1	71.2	53.2	55.2	58.9	63.9	70.5
9	55.3	58.0	61.3	66.6	74.6	54.8	56.9	60.8	66.3	73.6
10	57.0	59.8	63.3	69.2	78.0	56.3	58.6	62.8	68.7	76.6
11	58.7	61.7	65.4	71.7	81.4	57.9	60.3	64.8	71.1	79.7
12	60.5	63.5	67.4	74.3	84.8	59.5	62.0	66.7	73.5	82.7
13	62.2	65.4	69.5	76.8	88.2	61.0	63.7	68.7	75.9	85.8
14	63.9	67.2	71.5	79.4	91.6	62.6	65.4	70.6	78.3	88.8
15	65.6	69.1	73.5	81.9	95.0	64.2	67.1	72.6	80.7	91.9
16	67.4	70.9	75.6	84.5	98.4	65.7	68.8	74.6	83.1	94.9
17	69.1	72.8	77.6	87.0	101.8	67.3	70.5	76.5	85.5	98.0
18	70.8	74.6	79.6	89.6	105.2	68.9	72.2	78.5	87.9	101.0

FONTE: FERNÁNDEZ *et al.* (2004)

ANEXO D**QUESTIONÁRIO DO *INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD* (ISAAC)**

1. Você alguma vez teve chio de peito?

☐ sim ☐ não

Se respondeu não, vá para a pergunta 6.

2. Você teve chio de peito nos últimos 12 meses?

☐ sim ☐ não

Se respondeu não, vá para a pergunta 6.

3. Quantos ataques de chio de peito você teve nos últimos 12 meses?

- ☐ nenhum
- ☐ 1 a 3 ataques
- ☐ 4 a 12 ataques
- ☐ mais de 12 ataques

4. Nos últimos 12 meses, em média quantas vezes você acordou por chio de peito?

- ☐ nunca acordou por chio de peito
- ☐ menos de 1 noite por semana
- ☐ 1 ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses você teve chio de peito tão forte que não podia falar mais de duas palavras entre cada respiração?

☐ sim ☐ não

6. Você alguma vez teve asma?

☐ sim ☐ não

7. Você teve chio de peito após exercício físico nos últimos 12 meses ?

☐ sim ☐ não

8. Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca durante à noite não associada a gripe ou resfriado ou qualquer outra infecção pulmonar?

☐ sim ☐ não

ANEXO E

PROTOCOLO PARA EXTRAÇÃO DE DNA MODIFICADO POR LAHIRI E NURNBERGER

1. Coletar 10ml de sangue com anticoagulante EDTA (para preservar melhor o material para a expressão de DNA). Centrifugar o material coletado a 2500 rpm (velocidade 4) durante 20 min para separar o creme de leucócitos (uma camada clara facilmente visível e que será utilizada para extrair p DNA);
2. Após obter o creme de leucócitos, o mesmo poderá ser congelado a -20°C com alguns ml de hemácias, para posterior extração de DNA. O material pode ser estocado nestas condições por tempo indeterminado. Neste caso após descongelar o material novamente realizar a extração sem congelar o material novamente, pois haveria uma redução no material a ser extraído;
3. Em um tubo de centrifuga graduado em 15ml colocar o creme de leucócitos obtido na centrífuga de 10ml de sangue e completar o volume para 10ml com TKM1 (solubilização da membrana);
4. Adicionar 125µl de IGEPAL CA-630 (substitui o NONIDET P-40). Os dois reativos têm a função de lisar os leucócitos para a liberação do DNA;
5. Inverter o tubo firmemente 7 vezes para misturar bem o detergente;
6. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
7. Desprezar o sobrenadante deixando escorrer, virando o tubo levemente para deixar no tubo somente o precipitado;
8. Completar novamente para 10ml de volume com TKM1 e re-suspender o precipitado com pipeta de Pasteur e finaliza levando ao vortex;

9. Centrifugar a 2500 rpm por 20min;
10. Desprezar o sobrenadante. As etapas das 8 - 10 serão realizadas por 3 vezes ou até limpar o material, a finalidade da lavagem do material visa a obtenção de um sedimento limpo;
11. Adicionar 800 µl de TKM2, ressuspender delicadamente o precipitado com micropipeta (1000 µl) e transferir a solução para um eppendorf;
12. Adicionar 50µl de SDS (sal detergente) a 10% a misturar;
13. Incubar no banho Maria a 55°C pelo menos 2h ou durante uma noite toda (solubilização e homogeneização);
14. Tirar do banho Maria e adicionar 300 µl de solução saturada de NaCl (6m) e misturar bem (precipitado de proteína);
15. Centrifugar a 12000 rpm por 20min (precipitado das proteínas) DNA-sobrenadante e proteína – precipitado;
16. Virar o sobrenadante para um tubo de ensaio. No tubo como sobrenadante juntar 2 volumes de etanol 100% (renaturação do DNA), em relação ao volume do sobrenadante tampar o tubo de ensaio e inverte-lo várias vezes até ocorrer a precipitação do DNA. O etanol é utilizado **GELADO**, devendo ser mantido em congelador, pois quanto menor sua temperatura melhor será a precipitação do DNA;
17. Pescar o DNA utilizando micropipeta com ponteira (1000 µl) de ponta cortada e colocar em um eppendorf;
18. Lavar o DNA obtido com etanos 70%, dispensando posteriormente o etanol. O etanol tem como finalidade lavar o DNA obtido. Se o DNA estiver escuro, pode lavar com o etanos 70% por até 3 vezes;

19. Colocar o eppendorf com o DNA na estufa em temperatura de 37°C. O tempo será o suficiente para que ocorra a evaporação do etanol;
20. Ressuspender o DNA em 200 µl de tampão TE. O tampão TE é conservante do DNA;
21. Levar a banho-maria a 55°C por 45min ou até 3 dias, obtendo-se uma suspensão mais viscosa;
22. Deixar na geladeira por 3 dias e verificar a concentração de DNA por densidade ótica. Essa solução corresponde a uma solução estoque. A mesma pode ser diluída com água bidestilada ou TE para experimentos que utilizem DNA;
23. Estocar a -20°C. Se o material não for utilizado no momento ele poderá ser estocado e utilizado posteriormente.

ANEXO F

**CLASSIFICAÇÃO DA APTIDÃO CARDIORRESPIRATÓRIA ATRAVÉS DO
CONSUMO MÁXIMO DE OXIGÊNIO**

Tabela 3 - Classificação da aptidão cardiorrespiratória pelo consumo máximo de oxigênio ($\text{mL.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) medido diretamente para as faixas etárias de 10 a 14 anos

	Meninas	Meninos
Muito fraca	< 33,0	< 38,7
Fraca	33,0-36,4	38,7-43,3
Regular	36,5-38,7	43,4-47,9
Boa	38,8-42,4	48,0-52,2
Excelente	$\geq 42,5$	$\geq 52,3$

FONTE: RODRIGUES *et al.* (2006)